RMTC
Relevé des maladies transmissibles au Canada
ISSN 1188-4169
Volume : 30S1 juin 2004

Supplément

Recommandations canadiennes pour la prévention et le traitement du paludisme (malaria) chez les voyageurs internationaux

2004

Santé Canada Health Canada

Canada

Notre mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.

Santé Canada

Citation suggérée : Santé Canada. *Recommandations canadiennes pour la prévention et le traitement du paludisme (malaria) chez les voyageurs internationaux.* RMTC 2004;30S1:1-66.

Cette publication a été produite par la Section des publications scientifiques et des services multimédias de la Direction de la planification de la gestion et des opérations, Santé Canada.

Pour obtenir des exemplaires supplémentaires ou pour vous abonner au Relevé des maladies transmissibles au Canada, veuillez communiquer avec le Centre des services aux membres, Association médicale canadienne, 1867 promenade Alta Vista, Ottawa (Ontario) Canada K1G 3Y6. Tél. : (613) 731-8610 Poste 2307 ou 888-855-2555 ou par télécopieur : (613) 236-8864.

On peut aussi avoir accès électroniquement à cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, à http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/ccdr-rmtc

© Sa Majesté la Reine du Chef du Canada, représentée par le Ministre de la Santé (2004)

—— 2004 ——

Recommandations canadiennes pour la prévention et le traitement du paludisme (malaria) chez les voyageurs internationaux

préparé par le

Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV)

Toute demande de renseignements peut être adressée au :

Programme de médecine des voyages
Santé des voyages, migration et quarantaine
Bureau de sécurité de la santé publique
Centre de secours et de services d'urgence
Santé Canada

Téléphone : (613) 957-8739 Télécopieur : (613) 952-8286

106-00667/

TABLE DES MATIÈRES

Préface iii

1. Introduction 1

2. Prévention 3

a. Risque de contracter le paludisme 3
b. Précautions individuelles contre les piqûres de moustiques 4
c. Agents prophylactiques (au besoin) 8
d. Diagnostic et traitement précoces 9

3. Schémas chimioprophylactiques 10

a. Introduction 10
b. Régions où les souches sont sensibles à la chloroquine 10
c. Régions où les souches sont résistantes à la chloroquine 11
d. Régions où les souches sont résistantes à la chloroquine et à la méfloquine 11
e. Prophylaxie finale à la primaquine pour la prévention des rechutes du paludisme à P. vivax *et à* P. ovale 12
f. Choix des antipaludéens pour chaque voyageur 12

4. Prévention du paludisme chez certains hôtes 14

a. Prévention chez les enfants 14
b. Prévention chez la femme enceinte 15
c. Prévention chez la femme allaitante 17
d. Prévention chez la personne ayant d'autres problèmes de santé 17

5. Prévention du paludisme chez les personnes qui voyagent ou qui séjournent longtemps à l'étranger 20

6. Auto-traitement en cas de paludisme présumé 22

Étape 1 – Aborder les idées erronées qui circulent au sujet de la reconnaissance et du traitement du paludisme 22
Étape 2 – Expliquer que le paludisme se présente sous différentes formes 23
Étape 3 – Souligner qu'il faut voir un médecin dès que possible 23
Étape 4 – Choisir avec soin le médicament pour l'auto-traitement 23
Étape 5 – Indiquer les médicaments à éviter 24

7. Diagnostic du paludisme 27

8. Traitement du paludisme 29

a. Principes généraux 29

b. Traitement du paludisme à P. falciparum 30

c. Traitement du paludisme dû à des espèces autres que P. falciparum 32

9. Médicaments pour la prévention et le traitement du paludisme 34

Annexes

Annexe I *Risque de paludisme par région dans les pays où le paludisme est endémique* 49

Annexe II *Fermeté des recommandations et qualité des preuves* 55

Annexe III *Instructions pour l'imprégnation des moustiquaires de lit et des vêtements* 56

Annexe IV *Aide-mémoire pour les personnes qui voyagent dans des régions impaludées* . . . 59

Annexe V *Questions fréquentes au sujet du paludisme* 61

Annexe VI *Personnes-ressources du Réseau canadien sur le paludisme* 63

PRÉFACE

La prévention et le traitement du paludisme ont évolué considérablement au cours de la dernière décennie, en raison surtout de l'apparition et de la propagation de parasites pharmacorésistants et d'une recrudescence mondiale de cette maladie.

Les recommandations suivantes ont été élaborées par le sous-comité du paludisme du CCMTMV à l'intention des professionnels de la santé. Elles leur permettront d'aider les voyageurs à prévenir le paludisme symptomatique et à réduire le risque d'accès palustre grave ou fatal.

Le ***Programme de médecine des voyages*** *de Santé Canada est une ressource précieuse pour les voyageurs et les médecins qui les traitent. On peut obtenir de l'information au sujet du paludisme et de nombreux aspects de la santé des voyageurs canadiens sur Internet à www.travelhealth.gc.ca ou par l'entremise du service FAXlink (613-941-3900).*

Membres du CCMTMV

D' B. Ward (président); H. Birk; M. Bodie-Collins (secrétaire exécutive); D' M-H Favreau; D' K. Gamble; D' S. Houston; D' S Kuhn; D' A.E. McCarthy; D' K. McClean; D' P.J. Plourde; D' J.R. Salzman

Agents de liaison

D' R. Birnbaum (Société canadienne de santé internationale); D' C. Greenaway (Société canadienne des maladies infectieuses); Dr V. Marchessault (Société canadienne de pédiatrie et Comité consultatif national sur l'immigration); D' R. Saginur (Association canadienne de santé publique); D' P. Tietelbaum (Société canadienne de santé internationale)

Membres d'office

D' R. Corrin (Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada); D' B. Dobie (Ministère de la Citoyenneté et de l'Immigration) D' E. Gadd (TPD); D' N. Gibson (Ministère de la Défense nationale); D' J. Given (Workplace Health and Public Safety Programme, Santé Canada); D' P. Kozarsky (Centers for Disease Control and Prevention [CDC]); D' P. McDonald (Division of Anti-infective Drugs); D' M. Parise (CDC); D' M. Tepper (Ministère de la Défense nationale); Ms. N. Theberge (Ministère des Affaires étrangères et du Commerce international)

Membre émérite

D' C.W.L. Jeanes

Membres du sous-comité du paludisme

D' A.E. McCarthy (président); D' K. Gamble; D' S. Kuhn; D' P.J. Plourde; D' P. McDonald; D' M. Parise; D' N. Gibson; D' K. McLean; D' C. Greenaway; D' M. Tepper

PRÉAMBULE

Le Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV) conseille Santé Canada sur des questions médicales, scientifiques et de santé publique ayant trait aux maladies infectieuses tropicales et aux risques sanitaires associés aux voyages internationaux.

Sachant que les conseils et les recommandations présentés ici reposent sur les dernières connaissances scientifiques et les meilleures pratiques médicales, Santé Canada diffuse ce document pour renseigner les voyageurs ainsi que les médecins qu'ils consultent.

Toute personne qui administre ou prend des médicaments, des vaccins, des insectifuges ou d'autres produits doit être au courant de l'information contenue dans la monographie de ces produits ou des autres normes ou instructions approuvées relatives à leur utilisation. Il est possible que les recommandations sur l'utilisation de ces produits et d'autres renseignements contenus dans ce document diffèrent de ceux qui figurent dans la monographie des produits ou dans les normes ou instructions approuvées par le fabricant autorisé. Au moment de demander l'homologation de ces produits, leurs fabricants ont présenté des données relatives à l'innocuité et à l'efficacité de ces produits strictement lorsqu'ils sont utilisés conformément à la monographie ou à d'autres normes ou instructions approuvées.

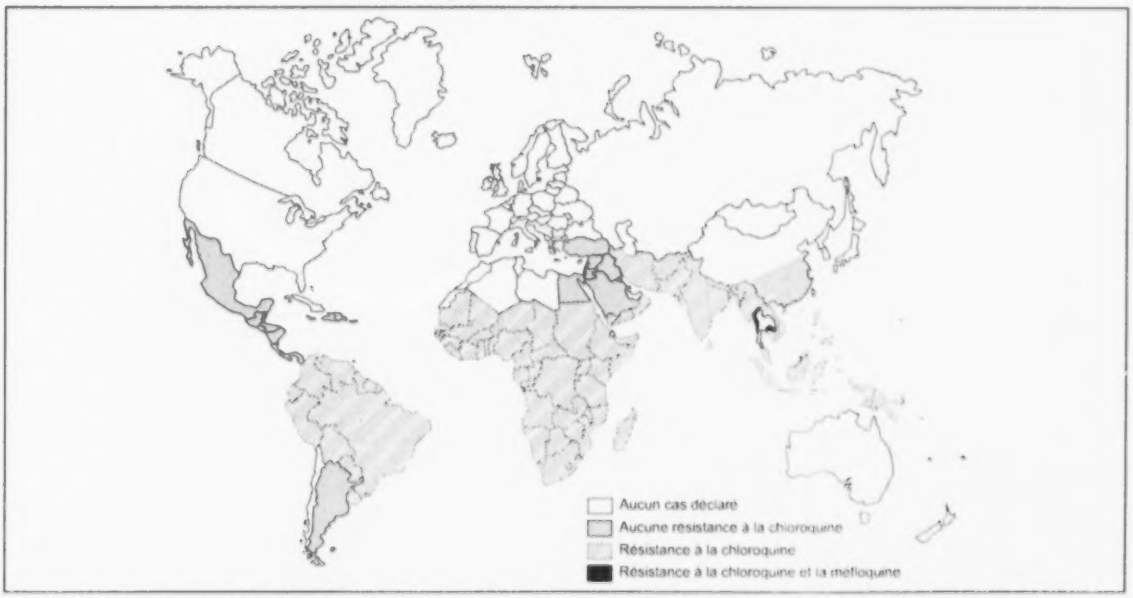
1. INTRODUCTION

Le paludisme est une infection courante et grave causée par quatre espèces du genre *Plasmodium* : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium malariae*. L'infection à *P. falciparum* peut être fatale, et les infections à *P. vivax* et à *P. ovale* peuvent être marquées par des rechutes à partir de stades hépatiques quiescents. Tous les types de paludisme sont transmis par la piqûre d'un moustique anophèle femelle infecté. Dans de rares cas, la transmission peut se faire par une transfusion sanguine, le partage de seringues ou encore de la mère au fœtus. La maladie se caractérise par de la FIÈVRE et des symptômes semblables à ceux de la grippe, notamment des myalgies, des céphalées, des douleurs abdominales et des malaises. Des raideurs et des frissons sont souvent présents. Il arrive fréquemment que les fièvres tierces et les autres fièvres périodiques caractéristiques du paludisme soient absentes. Le paludisme grave dû à *P. falciparum* peut provoquer des convulsions, un coma et une insuffisance rénale et respiratoire parfois fatale. Les décès dus au paludisme sont souvent attribuables au diagnostic et au traitement tardifs de l'infection.

LES SYMPTÔMES DU PALUDISME NE SONT PAS SPÉCIFIQUES ET LE DIAGNOSTIC NE PEUT ÊTRE AFFIRMÉ SANS UN FROTTIS SANGUIN.

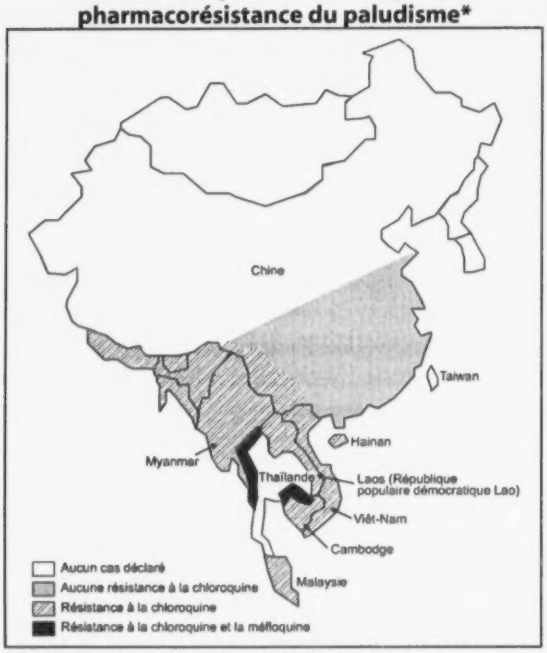
La résistance répandue de *P. falciparum* à la chloroquine vient compliquer la prévention et le traitement du paludisme. Des souches de parasites pharmacorésistants sont maintenant courantes dans plusieurs régions du monde. Les cartes présentées dans les figures 1a et 1b illustrent la distribution géographique du paludisme à *P. falciparum* selon les profils de pharmacorésistance. Ces données doivent être mises à jour fréquemment, la situation ne cessant d'évoluer dans les différentes régions.

Figure 1a
Zones impaludées à l'échelle mondiale*



* Carte présentée uniquement à titre d'aide visuelle. Voir l'annexe I pour des recommandations spécifiques pour chaque pays.

Figure 1b
Carte à grande échelle de la Chine et de la Thaïlande indiquant les divers profils de pharmacorésistance du paludisme*

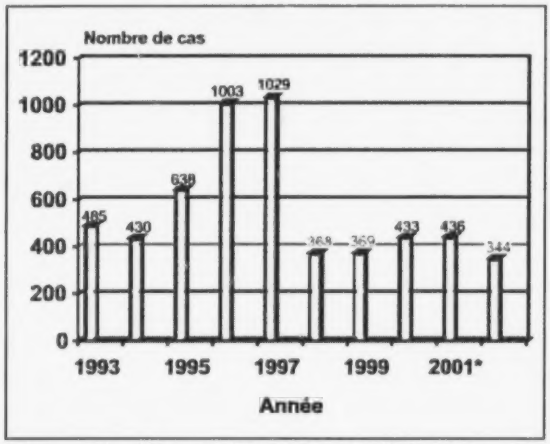


* Carte présentée uniquement à titre d'aide visuelle. Voir l'annexe I pour des recommandations spécifiques pour chaque pays.

Comme l'indique la figure 2, le nombre de cas de paludisme déclarés au Canada a atteint un sommet en 1997, pour diminuer par la suite. On estime cependant qu'il s'agit de fluctuations cycliques et que le nombre de cas de paludisme augmentera de nouveau. Toutefois, seulement de 30 % à 50 % des cas seraient déclarés aux organismes de santé publique, si bien que le nombre réel de cas importés est probablement beaucoup plus élevé. Cette hypothèse s'appuie sur une étude récente portant sur la déclaration des cas dans deux provinces canadiennes; elle a révélé que seulement de 52 % à 71 % des cas confirmés en laboratoire avaient été signalés à Santé Canada. Le taux de paludisme importé observé au Canada continue à être de 3 à 10 fois supérieur au taux par habitant relevé aux États-Unis. Cet écart peut dénoter une différence réelle dans le risque ou encore être le résultat d'un artefact de déclaration.

La plupart des cas importés d'infection à *P. falciparum* continuent à provenir de l'Afrique subsaharienne, tandis que la plupart des cas d'infection à *P. vivax*

Figure 2
Tendances dans les cas de paludisme déclarés, Canada, 1993-2002



* Remarque : les chiffres pour 2001 et 2002 sont préliminaires et sujets à changement

proviennent du sous-continent indien. L'augmentation du nombre de cas de paludisme au Canada a été associée à des cas d'évolution grave et d'issue fatale. Depuis 1997, on a signalé 11 décès attribuables au paludisme, tous causés par *P. falciparum*. Par ailleurs, depuis juin 2001, on a recensé 25 cas de paludisme grave ou compliqué ayant nécessité l'administration parentérale de quinine. Parmi les facteurs ayant contribué à tous ces décès ou accès palustres graves figurent la non-utilisation d'agents chimioprophylactique appropriés, le non-respect du traitement, le caractère tardif du diagnostic et du traitement et le recours à un traitement non approprié, une fois le diagnostic établi.

La quasi-totalité des décès dus au paludisme chez les voyageurs sont attribuables à *P. falciparum*. Le taux global de létalité du paludisme à *P. falciparum* va de 1 % à 5 % environ, et grimpe à 30 % chez les sujets de plus de 70 ans. L'évolution de l'infection asymptomatique à l'accès palustre grave, accompagné de complications, peut-être fulgurante; le décès peut survenir dans un délai de 36 à 48 heures. Le taux de létalité des cas de paludisme grave dépasse les 20 %, même quand ces cas sont traités dans des services de soins intensifs modernes. Les facteurs déterminants pour la survie des patients sont un diagnostic précoce et un traitement approprié. La plupart des infections et des décès attribuables au paludisme sont évitables.

2. PRÉVENTION

Quatre aspects de la prévention du paludisme doivent être abordés avec le voyageur :

a. le risque de contracter le paludisme
b. les précautions individuelles contre les piqûres de moustiques
c. les agents prophylactiques (au besoin)
d. la nécessité d'obtenir rapidement un diagnostic et un traitement en cas d'accès fébrile

a. Risque de contracter le paludisme

Tous les voyageurs qui se rendent dans des régions impaludées doivent être au courant du risque de contracter le paludisme. Ils doivent également savoir quels sont les meilleurs moyens de se protéger et être conscients de la nécessité de consulter immédiatement un médecin en cas de fièvre. Les voyageurs qui passent la nuit dans des régions rurales sont généralement les plus exposés.

On peut contracter le paludisme dans les régions suivantes : la plus grande partie de l'Afrique subsaharienne et de la Nouvelle-Guinée; de vastes régions du Sud de l'Asie; certaines régions de l'Asie du Sud-Est, de l'Océanie, d'Haïti, de l'Amérique centrale et de l'Amérique du Sud; certaines régions restreintes du Mexique, de la République dominicaine, de l'Afrique du Nord et du Moyen-Orient. L'annexe I indique le risque de paludisme et la chimioprophylaxie recommandée pour chaque pays. Cette information provient de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) et de l'International Association for Medical Assistance to Travellers (IAMAT). Ces renseignements sont les plus exacts que nous puissions avoir au moment de la publication, mais bon nombre de facteurs, comme la différence entre les régions au chapitre des taux de déclaration et de la surveillance, peuvent influer considérablement sur la fiabilité de ces données.

Le paludisme se transmet principalement entre le coucher du soleil et l'aube, ce qui correspond aux heures où l'anophèle femelle pique. Le risque est plus élevé dans les régions rurales et il varie selon les saisons dans de nombreux endroits, mais est maximal à la fin de la saison des pluies. Le risque de contracter le paludisme est proportionnel à la durée de l'exposition. La transmission diminue aux altitudes supérieures à 2000 m (6 500 pi).

Les voyageurs qui se rendent dans les régions urbaines et touristiques de l'Asie du Sud-Est, de l'Amérique centrale et de l'Amérique du Sud s'exposent à un risque minime, tandis que ceux qui se rendent dans des régions urbaines d'autres zones impaludées, notamment l'Afrique subsaharienne, le sous-continent indien et la Nouvelle-Guinée (Papouasie–Nouvelle-Guinée [PNG] et Papouasie occidentale [Irian Jaya]) s'exposent à un risque important. Depuis une dizaine d'années, la propagation du paludisme pharmacorésistant et la prévalence de l'infection, en particulier à *P. falciparum*, ont considérablement augmenté. Par exemple, les cas de paludisme ont atteint un niveau record sur le sous-continent indien, où une proportion accrue de cas sont attribuables à des souches pharmacorésistantes de *P. falciparum*.

Des études rétrospectives portant sur de grands nombres de voyageurs ont permis d'évaluer le risque de paludisme pour un séjour de 1 mois sans chimiothérapie : Océanie (PNG, Papouasie occidentale [Irian Jaya], Îles Salomon et Vanuatu) 1:30 ou plus, Afrique subsaharienne 1:50, sous-continent indien 1:250, Asie du Sud-Est 1:1 000, Amérique du Sud 1:2 500 et Amérique centrale 1:10 000. Comme on le voit, les régions où le risque de paludisme est le plus élevé sont l'Océanie, l'Afrique et, dans une moindre mesure, le sous-continent indien.

b. Précautions individuelles contre les piqûres de moustiques

IL IMPORTE DE RAPPELER QUE LES RECOMMANDATIONS SUIVANTES S'ADRESSENT AUX VOYAGEURS CANADIENS QUI SE RENDENT DANS DES RÉGIONS IMPALUDÉES DE PAYS ÉTRANGERS ET QU'ELLES PEUVENT DIFFÉRER DES RECOMMANDATIONS DE SANTÉ CANADA (AGENCE DE RÉGLEMENTATION DES PRODUITS ANTIPARASITAIRES) EN CE QUI CONCERNE L'UTILISATION D'INSECTICIDES ET D'INSECTIFUGES AU CANADA.

On conseille à **tous** les voyageurs qui se rendent dans des régions où le paludisme est endémique de prendre des mesures de protection individuelle contre les moustiques afin de réduire le risque de piqûre par l'anophèle. Toute mesure qui réduit l'exposition à l'anophèle femelle au cours de sa période d'activité crépusculaire et nocturne permet de limiter le risque de paludisme. On réduit les risques au minimum en adoptant une approche intégrée qui comporte différentes mesures de protection individuelle :

- éviter les moustiques, p. ex., en restant dans un endroit à l'abri des moustiques pendant la période du jour où ils piquent.
- prévenir les piqûres de moustiques par les moyens suivants :
  - barrières physiques, p. ex., vêtements, moustiquaires
  - barrières chimiques, p. ex., insectifuges, insecticides

Éviter les moustiques

Certaines mesures sont importantes pour éviter les moustiques :

- prévenir le plus possible l'entrée d'insectes dans les locaux de travail et d'hébergement. Les fenêtres et les portes doivent être en bon état et pourvues de moustiquaires; les portes doivent fermer hermétiquement; il ne doit pas y avoir de trous dans les murs et la toiture (C III – recommandation fondée sur des preuves médicales, voir l'annexe II).
- rester dans un secteur à l'abri des moustiques pendant les périodes de la journée où les moustiques locaux piquent (C III – recommandation fondée sur des preuves médicales).
- éviter de se rendre à certains endroits pendant la saison fortement (ou exclusivement) associée à la transmission du paludisme (C III – recommandation fondée sur des preuves médicales).

Barrières physiques

Si les moustiques ne peuvent pas piquer, ils ne peuvent pas transmettre le paludisme; il s'agit donc de réduire au minimum les surfaces de peau exposées aux moustiques. Des barrières physiques et chimiques permettent de prévenir les piqûres. Par barrières physiques, on entend notamment :

- Les vêtements : Porter des chemises à manches longues (manches dépliées, boutons attachés et fermoirs fermés, chemise rentrée dans le pantalon) et des pantalons (jambes de pantalon rentrées dans les chaussettes, les chaussures ou les bottes) peut éviter ou réduire les piqûres de moustiques. Les vêtements de couleur claire attirent moins certains moustiques et permettent mieux de les voir (B II – recommandation fondée sur des preuves médicales).
- Les moustiquaires : Dormir sous une moustiquaire est un moyen éprouvé de se prémunir contre les piqûres d'insectes, mais les moustiques peuvent quand même piquer à travers le filet si la peau est appuyée contre la moustiquaire. En imprégnant les moustiquaires d'insecticide (p. ex., de perméthrine), on augmente sensiblement la protection contre les piqûres (A I – recommandation fondée sur des preuves médicales).

Barrières chimiques

Il existe deux types de barrières chimiques qu'on peut utiliser pour réduire le risque de paludisme : les insectifuges et les insecticides. Les insectifuges ne tuent pas les moustiques, mais les empêchent de piquer, tandis que les insecticides visent essentiellement à tuer les moustiques au contact. Ces deux méthodes ne s'excluent pas mutuellement,

certains produits agissant à la fois comme insecticides et comme insectifuges.

- **Insectifuges** : Il existe au Canada plusieurs produits chimiques et formulations à effet insectifuge qui s'appliquent sur la peau; il y en a un nombre encore plus grand dans d'autres pays. Les insectifuges vendus dans la plupart (sinon tous) des pays occidentaux ont été étudiés, sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité, par l'Agence de réglementation des produits antiparasitaires (ARLA) de Santé Canada et, aux États-Unis, par l'Environmental Protection Agency. Dans les tests effectués, certains insecticides se sont révélés plus efficaces que d'autres contre des espèces particulières d'arthropodes.
  - **DEET** : L'insectifuge DEET (N,N-diéthyl-3-méthylbenzamide, également appelé N,N-diéthyl-*m*-toluamide) est généralement reconnu comme le plus efficace de tous les insectifuges actuellement sur le marché (A I – recommandation fondée sur des preuves médicales). L'armée américaine utilise le DEET depuis 1946; il serait utilisé plusieurs millions de fois par des Nord-Américains chaque année. D'après des études scientifiques, le DEET serait un produit très sûr lorsqu'il est utilisé de la façon prescrite (A I – recommandation fondée sur des preuves médicales).

    Plus la concentration en DEET du produit insectifuge est élevée, plus la durée de protection est longue; cependant, cette durée plafonne lorsque la concentration du produit atteint de 30 % à 35 %. Pour une concentration donnée de DEET, les formulations dites « à effet prolongé » (c.-à-d. où le DEET est micro-encapsulé) procurent une protection plus longue, avec une absorption moindre de DEET, et sont plus facilement acceptées sur le plan esthétique que les autres. Cependant, ces formulations ne sont pas encore vendues au Canada (mais des produits de ce genre sont vendus aux États-Unis).

    Les organismes de réglementation des pays occidentaux ont parfois énoncé des recommandations différentes quant à la concentration maximale et les taux d'application du DEET, particulièrement chez les enfants. Il faut admettre toutefois que, par rapport au Canada, le paludisme ailleurs dans le monde pose un risque considérable. La personne prévoyant un voyage vers une zone impaludée doit donc utiliser tous les moyens possibles pour réduire ce risque. Le CCMTMV estime que pour les destinations à l'extérieur du Canada où le risque de paludisme l'emporte sur le risque de réaction défavorable grave au DEET, on ne doit guère hésiter à utiliser ce produit.

    Les produits qui contiennent jusqu'à 35 % de DEET sont acceptables pour tous les groupes d'âge. Pour les enfants, particulièrement les bébés de moins de 6 mois, d'autres mesures de protection personnelle, comme des moustiquaires imprégnées d'insecticide, devraient être la première ligne de défense. Des moustiquaires portatives, y compris les filets autoportants que l'on place par-dessus un siège de bébé pour auto, un berceau, un parc pour enfant ou une poussette, mettent les bébés à l'abri des insectes. Cependant, l'utilisation judicieuse de DEET doit être envisagée pour les enfants de tout âge, en tant que complément d'autres méthodes de protection. D'après des études médicales effectuées récemment au Canada, le DEET ne présente pas de risque supplémentaire important ou significatif pour les nourrissons et les enfants.

    L'intervalle entre les applications recommandé sur l'étiquette des produits à base de DEET ne doit servir que de guide général, puisqu'il y a beaucoup de facteurs, notamment la sudation, qui influencent la durée d'efficacité du produit. En règle générale, l'intervalle d'application est fonction de l'activité des insectes piqueurs; si on constate des piqûres avant que l'intervalle figurant sur l'étiquette soit écoulé, il est conseillé d'appliquer de nouveau du DEET.

    Les formulations de DEET à effet prolongé (produits dont la concentration en DEET n'excède pas 35 %), présentent certains avantages par rapport aux autres formulations et elles sont généralement préférées (A II – recommandation fondée sur des preuves médicales).

D'une façon générale, les produits associant du DEET et un écran solaire sont déconseillés, car le DEET peut réduire de 34 % l'efficacité de l'écran solaire. De plus, les recommandations d'application pour le DEET et les écrans solaires sont diamétralement opposés (on conseille d'appliquer généreusement et souvent les écrans solaires, alors qu'il faut appliquer les produits à base de DEET avec parcimonie et seulement aux intervalles indiqués). S'il faut appliquer ces deux genres de produits, l'Association canadienne de dermatologie recommande d'appliquer d'abord l'écran solaire et de le laisser pénétrer la peau pendant 20 minutes avant d'appliquer le DEET (A II – recommandation fondée sur des preuves médicales).

- **Insectifuges à base de « produits naturels »** : La plupart des insectifuges qui contiennent des produits dits « naturels » ont une durée d'efficacité inférieure à celle du DEET (tableau 1). Pour cette raison, ce ne sont pas les produits à privilégier pour la protection contre les piqûres d'insectes. Par exemple, les produits à base d'huile de citronnelle peuvent chasser les moustiques, mais leur durée de protection est très courte (habituellement moins de 1 heure et souvent moins de 30 minutes). Par conséquent, les insectifuges contenant de la citronnelle ne sont pas recommandés (E II – recommandation fondée sur des preuves médicales).

  Un analogue synthétique de l'huile d'eucalyptus à odeur de citronnelle, le [*P-menthane-3,8-diol*], a été homologué à titre d'insectifuge par l'ARLA (« OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1 »). Cependant, ce produit protège pendant moins longtemps que les produits à base de DEET à effet prolongé et son utilisation n'est pas approuvée chez les enfants de moins de 3 ans. D'après les données présentées, il serait raisonnablement efficace contre les moustiques porteurs du paludisme. Le *P-menthane-3,8-diol* peut être considéré comme une solution de rechange lorsque l'utilisation du DEET est impossible (p. ex., chez les personnes allergiques au DEET) (A II – recommandation fondée sur des preuves médicales).

  Les produits de la marque Blocker contenant 2 % d'huile de soya ont une efficacité équivalente à celle des produits contenant de 5 % à 10 % de DEET; ils chassent les moustiques pendant 1 à 4 heures, et les mouches noires pendant 5 à 10 heures. L'huile de soya a une faible toxicité, n'est pas irritante et ne comporte pas de restrictions relatives à l'âge du sujet. Elle peut donc également être une solution de rechange au DEET, même si sa durée de protection est sensiblement plus courte et qu'elle n'est pas utilisée depuis très longtemps. Fait important, le CCMTMV ne connaît pas d'études scientifiques ayant évalué l'efficacité des insectifuges à base d'huile de soya contre les moustiques vecteurs du paludisme; par conséquent, ces produits sont considérés, au mieux, comme des insectifuges de troisième ligne là où il y a un risque important de paludisme (A II – recommandation fondée sur des preuves médicales). Il existe actuellement quatre produits Blocker à base d'huile de soya homologués au Canada (www.biteblocker.ca), mais peu de magasins de détail les vendent.

- Autres insectifuges synthétiques : Bayrepel, un dérivé de la pipéridine, également appelé KBR 3023 et vendu sous le nom commercial Autan, est utilisé en Europe depuis plusieurs années. Il s'est avéré efficace contre différentes espèces de moustiques, y compris ceux qui sont porteurs du parasite du paludisme, et offre une durée de protection comparable à celle des produits contenant de 15 % à 50 % de DEET (A II – recommandation fondée sur des preuves médicales). D'après les analyses toxicologiques, ce produit n'entraîne aucune bioaccumulation, il est excrété rapidement par les reins et n'a été associé à aucun effet toxique grave. Bien qu'il soit recommandé par l'OMS et qu'il ait été homologué par l'Environmental Protection Agency des États-Unis en 2002, ce produit n'a pas été évalué par l'ARLA et aucun produit homologué de ce genre n'est vendu en Amérique du Nord à l'heure actuelle (www.autan.co.uk/index.html).

Tableau 1.
Efficacité comparative de certains insectifuges

Principe actif	Présentation	Nom commercial*	Durée d'efficacité† (heures)	Qualité des preuves
DEET < 10 %	Vaporisateur, aérosol, gel, lotion	Cutter Skedaddle Skintastic (OFF)	1-3	A I
DEET 10 % - 30 %	Vaporisateur, aérosol, lotion, bâton	Cutter Backwoods Cutter Backyard Cutter Outdoorsman Deep Woods OFF! Muskol OFF!	4-6	A I
DEET 20 % - 35 %	Lotion DEET (micro-encapsulé à libération lente)	Sawyer Ultrathon	8-12	A I
Huile de citronnelle 5 % - 15 %	Vaporisateur, lotion, huile, tampons imbibés	Buzz Away Green Ban Herbal Armor Natrapel	0,3 – 0,5 (20 - 30 min)	E II
Huile d'eucalyptus à odeur de citronnelle 10 % – 30 %	Lotion	OFF! Botanical Lotion Insect Repellent 1	2-5	A II
Huile de soya 2 %	Présentation huile	Bite Blocker	1-4	A II
Bayrepel 10 % – 20 % (picaridine/ hépidanine)	Vaporisateur, aérosol	Autan	3 - 5 (10 %) 8 - 10 (20 %)	A II

*REMARQUE : Ces produits ne sont présentés qu'à titre d'exemples et ne sont pas nécessairement recommandés par Santé Canada.

†Les études réalisées dans des conditions naturelles pour évaluer la durée de l'effet répulsif du produit se font généralement avec des moustiques de l'espèce *Aedes*. D'après les données recueillies sur le DEET, dans le cadre d'études sur l'efficacité de ces produits contre différents types de moustiques, la durée d'efficacité contre les moustiques anophèles serait moindre que contre les moustiques de l'espèce *Aedes*, et se situerait près de la limite inférieure des intervalles indiqués dans ce tableau. Dans le cas de l'huile de citronnelle et de l'huile de soya, les tests n'ont été effectués qu'avec des moustiques de l'espèce *Aedes*. D'après les tests portant sur l'huile d'eucalyptus à odeur de citronnelle et sur Bayrepel, la durée de l'effet répulsif de ces produits serait équivalente pour les anophèles et les moustiques de type *Aedes*.

- Insecticides
  - Moustiquaires traitées : Il faut vivement encourager tous les voyageurs devant séjourner à l'extérieur du Canada dans les régions où le paludisme est endémique à utiliser des moustiquaires imprégnées d'un insecticide pyrethrinoïde (p. ex., perméthrine, deltaméthrine, lambda-cyhalothrine, cyfluthrine, alpha-cyperméthrine) à moins que les pièces où ils dorment ne soient munies de moustiquaires en bon état ou à l'abri des moustiques (A I – recommandation fondée sur des preuves médicales). Les insecticides pyrethrinoïdes peuvent soit chasser les moustiques, soit les tuer directement lorsqu'ils se posent sur une moustiquaire imprégnée. Dans l'un et l'autre cas, les voyageurs sont protégés contre les piqûres de moustiques et le paludisme. Les moustiquaires imprégnées de pyrethrinoïde son. sensiblement plus efficaces pour prévenir le paludisme que les mousti-m quaires non traitées et elles sont sans danger pour les enfants et les femmes enceintes (A I – recommandation fondée sur des preuves médicales). La durée d'efficacité des moustiquaires imprégnées de pyrethrinoïde varie de plusieurs mois à 1 an, selon le produit utilisé (voir l'annexe III et le tableau 2). Dans l'ensemble, les pyrethrinoïdes sont considérés comme peu toxiques pour les mammifères, mais il faut tout de même faire attention quand on imprègne la moustiquaire de perméthrine ou d'un produit équivalent : suivre le mode d'emploi, porter des gants imperméables et laisser la moustiquaire sécher avant de s'en servir (voir l'annexe III). Le

Tableau 2.
Efficacité comparative de différents insecticides pyréthrinoïdes pour l'imprégnation de moustiquaires*

Principe actif	Présentation	Nom commercial**	Durée d'efficacité† (mois)	Qualité des preuves
Perméthrine EC 55 %	Concentré émulsionné	Peripel	6	A I
Deltaméthrine SC 1 %	Concentré émulsionnable	K-Orthrine	12	A I
Deltaméthrine 400 mg	Comprimé	K-O Tab	12	A I
Lambda-Cyhalothrine CS 2,5 %	Capsule-suspension	Icon	9	A I
Cyfluthrine EW 0,05 %	Émulsif dans l'eau	Solfac	6-9	A I
Alpha-Cyperméthrine SC 10 %	Suspension concentrée	Fendona	6-9	A I

*D'après des études sur les moustiquaires imprégnées d'insecticide utilisées pour prévenir le paludisme en Afrique subsaharienne.
** REMARQUE : Ces produits ne sont présentés qu'à titre d'exemples et ne sont pas nécessairement conseillés par Santé Canada.
†La durée d'efficacité indiquée ne s'applique pas aux vêtements imprégnés de pyréthrinoïde; l'efficacité résiduelle de la deltaméthrine persiste après trois ou quatre lavages, tandis que l'efficacité des autres pyréthrinoïdes disparaît après un ou deux lavages.

traitement des moustiquaires de lit à la pyréthrinoïde n'est pas encore approuvé par l'ARLA.

- Vêtements imprégnés : Le traitement des vêtements à la pyréthrinoïde réduit également le risque de paludisme (voir l'annexe III). Tout comme dans le cas des moustiquaires imprégnées, l'ARLA n'a pas homologué le traitement des vêtements à la perméthrine, mais il existe plusieurs produits homologués aux États-Unis. Ces produits renferment généralement 0,5 % de perméthrine et sont vendus en atomiseur ou en vaporisateur. Les vêtements sur lesquels on a vaporisé des produits contenant 0,5 % de perméthrine sont généralement efficaces pour prévenir les piqûres de moustiques pendant au moins 2 semaines, dans des conditions de lavage normales (c.-à-d. s'ils sont lavés six fois à la machine). L'application sur la peau exposée d'une formulation de DEET à effet prolongé et le port de vêtements imprégnés de pyréthrinoïde sont des mesures complémentaires : combinées l'une à l'autre, elles augmentent considérablement la protection contre les arthropodes piqueurs (A II – recommandation fondée sur des preuves médicales).
- Mesures de protection personnelle inefficaces contre les insectes : Il existe d'autres produits qui sont présentés comme sans danger, « naturels » ou efficaces pour réduire sensiblement le risque de piqûre d'insectes. Cependant, le CCMTMV ne recommande pas les produits suivants, estimant que leur efficacité n'a pas été scientifiquement démontrée ou que leur inefficacité a été scientifiquement démontrée (E II – recommandation fondée sur des preuves médicales) : dispositifs électroniques (à ultrasons), bracelets, colliers et bracelets de cheville imprégnés d'insectifuge (à usage animal ou humain), dispositifs d'électrocution « *Bug zappers* »), pièges à moustiques à base d'odeur, le citrosa (plante ornementale de la famille des géraniums), la vitamine B1 administrée par voie orale et le produit Skin-So-Soft de Avon (IR3535).

c. Agents prophylactiques (au besoin)

Les recommandations en matière de chimioprophylaxie du paludisme doivent se fonder sur les facteurs suivants :

- évaluation du risque individuel
- distribution du paludisme pharmacorésistant
- innocuité et efficacité des schémas chimioprophylactiques (voir la section 3, Schémas chimioprophylactiques).

Évaluation du risque individuel

Au moment de choisir le traitement chimioprophylactique qui convient à chaque voyageur, il faut prendre en considération plusieurs facteurs. Il faut examiner soigneusement l'itinéraire en fonction des régions à l'intérieur du pays de destination qui sont des zones connues de propagation du paludisme, afin de déterminer le risque auquel s'expose le voyageur. Pour mesurer l'ampleur du risque, il faut aussi tenir compte des activités précises auxquelles s'adonnera le voyageur dans la région impaludée (déplacements dans des régions rurales, exposition nocturne, absence de moustiquaires). Enfin, il faut prendre en considération les facteurs liés à la santé du voyageur (âge, grossesse, médication et maladies chroniques) pour déterminer le risque d'accès palustre grave et choisir un agent prophylactique approprié.

Pour évaluer le risque individuel, il faut se poser les questions suivantes :

i. Le voyageur sera-t-il exposé au paludisme?
ii. Se rendra-t-il dans une zone où circule des souches pharmacorésistantes de *P. falciparum*?
iii. Aura-t-il accès à des soins médicaux immédiats (y compris des frottis sanguins préparés avec du matériel stérile et interprétés correctement) s'il éprouve des symptômes de paludisme?
iv. L'usage d'un amplipaludéen particulier est-il contre-indiqué?
v. Les risques d'accès palustre grave sont-ils accrus à cause de la situation personnelle du voyageur (p. ex., jeune enfant, personne atteinte d'asplénie, femme enceinte)?

Distribution du paludisme pharmacorésistant (voir la figure 1a et l'annexe I)

On trouve des souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine dans toutes les régions impaludées du monde, sauf au Mexique, dans les Antilles, en Amérique centrale (au nord du canal Panama) et dans certaines régions de la Chine et du Moyen-Orient. Les cas de paludisme à *P. falciparum* résistant à la fois à la chloroquine ET à la méfloquine sont encore rares, sauf aux frontières de la Thaïlande avec le Cambodge et le Myanmar (Birmanie). La résistance au Fansidar® (sulfadoxine-pyriméthamine) est maintenant répandue en Amazonie et dans certaines régions de l'Afrique subsaharienne et de l'Asie du Sud-Est. Des souches de *P. vivax* résistantes à la chloroquine causent également des problèmes graves, particulièrement en Papouasie–Nouvelle-Guinée, en Papouasie occidentale [Irian Jaya], au Vanuatu, au Myanmar et en Guyana. Des souches de *P. vivax* ayant une sensibilité réduite à la primaquine ont été signalées dans des régions très diverses, notamment en Papouasie-Nouvelle-Guinée, en Somalie et en Inde.

Le CCMTMV estime toutefois que le risque de contracter le paludisme est minime dans les centres urbains de l'Asie du Sud-Est, en Amérique centrale et en Amérique du Sud. La transmission du paludisme diminue de beaucoup à des altitudes supérieures à 2 000 m (6 500 pi) et est pratiquement inexistante à plus de 3 000 m (10 000 pi).

d. Diagnostic et traitement précoces

Il importe de faire comprendre à tous les voyageurs que la survenue d'une fièvre inexpliquée pendant ou après un voyage peut être un symptôme de paludisme. Ils doivent alors se faire examiner le plus tôt possible et demander qu'un frottis sanguin soit immédiatement effectué (étalement mince et goutte épaisse) pour rechercher la présence éventuelle des parasites responsables du paludisme. Si le frottis initial est négatif et que les symptômes persistent, il faut refaire l'analyse sérologique dans les 12 à 24 heures suivantes. Parmi les facteurs qui déterminent la survie des patients infectés par P. falciparum, les plus importants sont un diagnostic précoce et la mise en route rapide d'un traitement approprié.

L'annexe IV présente un aide-mémoire à l'intention des personnes qui prévoient voyager dans des régions impaludées.

3. SCHÉMAS CHIMIOPROPHYLACTIQUES

a. Introduction

Il faut envisager de prescrire des médicaments pour réduire le risque de paludisme clinique chez les voyageurs susceptibles d'être exposés aux piqûres de moustiques pendant la soirée ou la nuit dans les régions suivantes :

RÉGIONS URBAINES ET RURALES DE :

(Risque élevé) –Afrique subsaharienne (sauf la plupart des régions de l'Afrique du Sud) et Océanie (y compris Papouasie–Nouvelle-Guinée, Papouasie occidentale [Irian Jaya], Îles Salomon et Vanuatu)

(Risque faible ou moyen) – Haïti, Inde, Bangladesh, Pakistan et Népal (région de Teraï)

RÉGIONS RURALES DE :

Asie du Sud-Est, Amérique centrale, Amérique du Sud et certaines régions du Mexique, de l'Afrique du Nord et de la République Dominicaine (région adjacente à la frontière haïtienne).

Il faut informer les voyageurs que si les antipaludéens peuvent réduire considérablement le risque de contracter le paludisme symptomatique, aucun de ces agents n'assure une protection absolue. Les mesures de protection personnelle sont un important moyen de prévention complémentaire, même pour ceux qui prennent des médicaments à titre prophylactique (voir la section 2, page 14, Prévention). Les symptômes du paludisme peuvent apparaître à peine une semaine après la première exposition, mais il arrive aussi qu'ils se manifestent plusieurs années après un séjour dans une zone impaludée, que le voyageur ait pris ou non des médicaments à titre prophylactique. Chez la plupart des voyageurs qui contractent l'infection à *P. falciparum*, les symptômes apparaissent dans les 3 mois suivant l'exposition. Le traitement du paludisme à *P. falciparum* peut être efficace s'il est précoce, mais tout retard peut aboutir à une issue grave, voire fatale.

UNE FIÈVRE QUI SE DÉCLARE CHEZ UN VOYAGEUR DANS LES 3 MOIS QUI SUIVENT SON RETOUR D'UNE RÉGION IMPALUDÉE EST CONSIDÉRÉE COMME UNE URGENCE MÉDICALE ET DOIT FAIRE L'OBJET D'UNE INVESTIGATION SÉROLOGIQUE IMMÉDIATE (ÉTALEMENT MINCE ET GOUTTE ÉPAISSE). CES EXAMENS DOIVENT ÊTRE REFAITS DANS LES 12 À 24 HEURES QUI SUIVENT SI LES SYMPTÔMES PERSISTENT (VOIR LA SECTION 8 ET LA FIGURE 3).

Il n'y a pas de consensus général sur les schémas chimioprophylactiques pour le paludisme. Au cours de leurs déplacements, bon nombre de personnes rencontreront d'autres voyageurs ou des professionnels de la santé qui leur conseilleront d'abandonner ou de modifier leur médication antipaludéenne (en particulier la méfloquine), ce qui les exposerait à un risque élevé de contracter un paludisme potentiellement fatal. Il faut mettre les voyageurs en garde contre cette possibilité et insister sur l'importance des recommandations relatives à la prévention du paludisme tout en faisant ressortir les risques et les avantages d'une chimioprophylaxie efficace. L'annexe V (page 61), intitulée « Questions fréquentes au sujet du paludisme », peut aider le soignant à répondre aux questions des voyageurs. On peut aussi en remettre une photocopie au voyageur.

Le tableau 3 résume les différents schémas chimioprophylactiques à prescrire, selon la présence de souches pharmacorésistantes dans la région. On trouvera dans la section 9 plus de précisions au sujet de chaque médicament.

b. Régions où les souches sont sensibles à la chloroquine

Il s'agit des régions impaludées où aucune résistance à la chloroquine n'a été signalée ou n'est répandue à grande échelle. C'est le cas, entre autres, de Haïti, de la République Dominicaine, de l'Amérique centrale au nord du canal de Panama, de l'Afrique du Nord, de certaines régions du Moyen-Orient, ainsi que de l'ouest

et du centre de la Chine. L'annexe I (page 49) donne des recommandations précises pour chaque pays.

Médicament de choix : La chloroquine (Aralen®) est le médicament de choix pour les voyageurs qui se rendent dans des régions où les souches de paludisme sont sensibles à la chloroquine (A I – recommandation fondée sur des preuves médicales, voir l'annexe II). Ce médicament doit être pris une fois par semaine, en commençant 1 semaine avant l'arrivée dans la région en question, pendant toute la durée du séjour et pendant les 4 semaines suivant le départ de la région impaludée.

Médicaments de remplacement : Chez les personnes qui ne tolèrent pas la chloroquine, il faut prescrire l'association atovaquone-proguanil, la doxycycline ou la méfloquine (voir la section 3c et la section 9).

c. Régions où les souches sont résistantes à la chloroquine

Il s'agit de la plupart des régions de l'Afrique, de l'Amérique du Sud, de l'Océanie et de l'Asie. On trouvera à l'annexe I les recommandations qui s'appliquent à chaque pays. Il est à noter qu'on observe aussi une résistance à la méfloquine dans certaines régions de la Thaïlande, à la frontière du Myanmar et du Cambodge (voir la section 3d).

On a recueilli assez de données auprès de sujets semi-immuns et non immuns dans différentes régions géographiques pour conclure que l'association atovaquone-proguanil, la doxycycline et la méfloquine sont également efficaces pour prévenir le paludisme chloroquino-résistant.

Médicaments de choix : Atovaquone-proguanil, doxycycline ou méfloquine (A I – recommandation fondée sur des preuves médicales). Pour plus de précisions sur chaque médicament, voir le tableau 3 et la section 9.

Dans le cas de l'association atovaquone–proguanil, les médicaments doivent être pris chaque jour, en commençant 1 jour avant l'arrivée dans la région impaludée, puis pendant la durée du séjour et la semaine qui suit le départ.

La doxycycline doit être prise chaque jour, en commençant 1 jour avant l'arrivée dans la région impaludée, puis pendant la durée du séjour et les 4 semaines suivant le départ.

La méfloquine doit être prise une fois par semaine, en commençant 1 semaine avant l'arrivée dans la région impaludée, puis pendant la durée du séjour et les 4 semaines suivant le départ.

Médicament de remplacement : La primaquine doit être prise chaque jour, en commençant 1 jour avant l'arrivée dans la région impaludée, puis pendant la durée du séjour et les 4 semaines suivant le départ.

REMARQUE : La primaquine est CONTRE-INDIQUÉE dans les cas de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G-6-PD) et elle est également CONTRE-INDIQUÉE en cas de grossesse. Voir le tableau 8 pour des précisions sur la médication.

d. Régions où les souches sont résistantes à la chloroquine et à la méfloquine

Des cas de résistance à la fois à la chloroquine et à la méfloquine sont signalés de temps à autre dans différents pays d'Asie, d'Afrique et d'Amazonie. Toutefois, cela ne pose pas de véritable problème, sauf dans les régions rurales et boisées situées le long de la frontière entre la Thaïlande, le Myanmar (Birmanie) et le Cambodge. Peu de touristes se rendent dans ces régions. La figure 1b (page 2) présente la carte de cette région. Les voyageurs qui s'y rendent doivent, en plus de suivre une chimioprophylaxie, prendre des mesures rigoureuses de protection personnelle.

Médicament de choix : Doxycycline (voir le tableau 3 et la section 9). Il faut prendre la doxycycline une fois par jour, en commençant 1 jour avant l'arrivée dans la région impaludée, puis pendant la durée du séjour et les 4 semaines suivant le départ.

Médicaments de remplacement : Il n'existe pas d'autres agents prophylactiques ayant fait l'objet d'essais cliniques à l'intention des voyageurs dans cette région. Par conséquent, on déconseille les voyages non indispensables dans cette région, particulièrement pour les femmes enceintes et les

Tableau 3.
Schémas chimioprophylactiques du paludisme pour les personnes à risque[a] selon la pharmacorésistance observée dans la région

Région	Médicament(s) de choix[b]	Médicament(s) de remplacement
Sensibilité à la chloroquine	Chloroquine	Atovaquone-proguanil, doxycycline, méfloquine
Résistance à la chloroquine	Atovaquone-proguanil, doxycycline ou méfloquine	Primaquine[c]
Résistance à la chloroquine et à la méfloquine	Doxycycline[d]	Atovaquone-proguanil

[a]REMARQUE IMPORTANTE : La protection contre les piqûres de moustiques (moustiquaires, insectifuges, etc.) est la première ligne de défense contre le paludisme pour TOUS les voyageurs. Dans les Amériques et en Asie du Sud-Est, une chimioprophylaxie n'est recommandée QUE pour les voyageurs susceptibles d'être exposés aux moustiques à l'extérieur, dans les régions rurales, pendant la soirée ou la nuit.

[b]Voir le texte et le tableau 8 pour de l'information sur la posologie pour les adultes et pour les enfants.

[c]Contre-indiquée dans les cas de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G-6-PD) et chez la femme enceinte.

[d]Contre-indiquée chez la femme enceinte, chez la femme qui allaite et chez les enfants de moins de 8 ans.

enfants de moins de 8 ans. L'association atovaquone–proguanil s'est avérée efficace pour traiter le paludisme multirésistant en Thaïlande; on peut donc envisager ce traitement médicamenteux pour les voyageurs à risque qui ne tolèrent pas la doxycycline ou chez qui elle est contre-indiquée. On doit prendre l'atovaquone–proguanil une fois par jour, en commençant 1 jour avant l'arrivée dans la région impaludée, puis pendant la durée du séjour et la semaine qui suit le départ.

e. Prophylaxie finale à la primaquine pour la prévention des rechutes du paludisme à *P. vivax* et à *P. ovale*

P. vivax et P. ovale peuvent persister dans le foie et causer des rechutes jusqu'à 5 ans après la fin de la chimioprophylaxie courante. Étant donné que la plupart des régions impaludées du monde (à l'exception d'Haïti et de la République Dominicaine) abritant au moins une espèce de plasmodie pouvant causer des rechutes, les personnes qui se rendent dans ces régions sont exposées à un certain risque d'infection à *P. vivax* ou à *P. ovale*, bien que le risque individuel soit en fait difficile à évaluer. La primaquine réduit le risque de rechute en agissant sur les formes persistantes (hypnozoïtes) de *P. vivax* et *P. ovale*, au stade hépatique. On administre un traitement prophylactique final à la primaquine après le retour du voyageur d'une région impaludée, habituellement pendant les 2 dernières semaines de la chimioprophylaxie ou tout de suite après. La prophylaxie finale à la primaquine n'est généralement indiquée que pour les personnes ayant séjourné longtemps dans des régions où le paludisme est endémique (p. ex., des gens qui ont voyagé ou travaillé longtemps à l'étranger). La primaquine est contre-indiquée chez les femmes enceintes et les personnes qui ont un déficit en G-6-PD (voir le tableau 3 et la section 9).

f. Choix des antipaludéens pour chaque voyageur

Le paludisme cause des accès fébriles graves dont l'issue peut être fatale. Son taux de létalité est d'au moins 1 % et il grimpe à 20 % dans le cas d'accès graves ou de complications. Il est donc *toujours* préférable de prévenir la maladie plutôt que de la traiter après l'apparition de symptômes. Comme il existe une panoplie de médicaments, il faut toujours inviter les voyageurs qui se rendent dans des zones impaludées à suivre une chimioprophylaxie tout en appliquant des mesures de protection individuelle pour prévenir les piqûres d'insectes (voir la section 2).

Tous les antipaludéens peuvent causer des effets secondaires; on ne doit les prescrire qu'après avoir évalué le risque individuel (voir la section 2, page 3), de manière à ce que seuls les voyageurs qui risquent

réellement de contracter le paludisme se voient prescrire une chimioprophylaxie. Au moment de choisir entre différents traitements prophylactiques, le professionnel de la santé doit prendre en considération l'état de santé général du voyageur, les autres médicaments qu'il prend, l'efficacité des antipaludéens, les risques d'effets indésirables et la nature de ceux-ci, la préférence du patient ainsi que les risques qu'il soit exposé aux parasites du paludisme.

La plupart des gens qui prennent des antipaludéens à des fins prophylactiques n'éprouvent pas d'effets indésirables, ou très peu. Cependant, les idées reçues au sujet des effets secondaires de ces médicaments peuvent ébranler profondément la confiance du voyageur à l'égard d'un médicament donné et devraient être prises en considération au moment du choix du traitement. Si le patient éprouve effectivement des effets indésirables, ceux-ci risquent de se répercuter non seulement sur la santé du voyageur mais également sur sa fidélité au traitement. On peut faire l'essai d'un médicament avant le voyage pour voir s'il est bien toléré. Pour réduire au minimum les effets indésirables, il faut bien expliquer à tous les voyageurs le schéma posologique à suivre, notamment l'heure où il faut prendre le médicament et s'il faut le prendre avec les repas, de même que les précautions relatives à l'exposition au soleil ou autres, selon le médicament prescrit. S'il est vrai que différents antipaludéens peuvent avoir une efficacité équivalente dans le cadre d'essais cliniques, l'efficacité de chacun d'eux est fonction de la protection qu'il procure dans la vraie vie. Plus le patient sera renseigné et fidèle à son traitement, plus l'efficacité du traitement prophylactique se rapprochera de l'efficacité démontrée du médicament en question.

Il y a eu des cas de décès dus au paludisme chez des voyageurs qui avaient délaissé un antipaludéen efficace au profit d'un autre, qui offrait une protection moindre. Il faut donc mettre les voyageurs en garde contre de telles tentations et leur expliquer qu'ils doivent poursuivre leur chimioprophylaxie antipaludéenne peu importe ce que d'autres voyageurs leur diront. Certains médicaments utilisés dans d'autres régions du monde ne sont pas recommandés, parce qu'ils sont moins efficaces ou parce qu'ils peuvent entraîner des effets indésirables graves. C'est le cas, par exemple, du proguanil en monothérapie (Paludrine®), de la pyriméthamine (Daraprim®), de l'association dapsone-pyriméthamine (Maloprim®) et de l'association méfloquine-sulfadoxine-pyriméthamine (Fansimef®).

RÉSUMÉ DES QUESTIONS À ABORDER AU MOMENT DE DISCUTER DE LA CHIMIOPROPHYLAXIE AVEC UN PATIENT :

1. Dites au patient que le paludisme est une maladie potentiellement mortelle et que les médicaments entraînent rarement des effets indésirables graves s'ils sont bien choisis et utilisés correctement.
2. Choisissez le médicament le moins susceptible d'exacerber les problèmes de santé passés ou actuels du patient.
3. Expliquez qu'il faut prendre le médicament selon le mode d'emploi recommandé pour réduire au minimum les risques d'effets indésirables importants.
4. Si le patient craint de ne pas tolérer un médicament, proposez-lui d'en faire l'essai avant son voyage.
5. Expliquez au patient qu'il peut changer de médicament s'il éprouve des effets indésirables graves pendant son voyage.
6. N'insistez pas auprès du patient pour qu'il prenne un médicament en particulier s'il y en a d'autres qui sont considérés comme tout aussi efficaces.
7. Expliquez au voyageur que, s'il tolère bien l'antipaludéen prescrit, il devrait continuer à le prendre peu importe ce que d'autres pourront lui dire.

4. PRÉVENTION DU PALUDISME CHEZ CERTAINS HÔTES

a. Prévention chez les enfants

Il faut bien informer les voyageurs des risques qu'ils courent en se rendant avec de jeunes enfants dans des régions où sévit le paludisme à *P. falciparum* pharmacorésistant. Les enfants sont particulièrement vulnérables puisqu'ils peuvent rapidement tomber gravement malades après avoir contracté l'infection. Pour réduire les risques d'infection, si on ne peut éviter de voyager dans des zones impaludées, il faut protéger tous les enfants, y compris les bébés allaités au sein, contre les piqûres de moustiques et leur administrer une chimioprophylaxie antipaludique.

Pour prévenir les piqûres d'insectes, on peut modifier son itinéraire pour réduire la durée du séjour dans les régions impaludées et pour éviter les activités à l'extérieur après le crépuscule. On peut utiliser des moustiquaires imprégnées d'insecticides pyréthrinoïdes pour recouvrir non seulement les lits, mais aussi les poussettes, les parcs et les berceaux afin de protéger les très jeunes enfants contre les piqûres. Pour TOUS les enfants qui séjournent dans des zones impaludées, il est particulièrement important de prendre d'autres mesures de protection personnelle, par exemple les revêtir de vêtements imprégnés d'insecticide qui couvrent presque tout le corps et employer des insectifuges efficaces (voir la section 2). Il se peut que ces recommandations diffèrent des pratiques habituelles dans d'autres régions du monde, comme le Canada, où l'on n'a pas à redouter de maladies graves transmises par les insectes.

Tous les nourrissons et les enfants exposés à un risque d'infection doivent prendre un antipaludéen approprié. Les nourrissons allaités au sein ne reçoivent pas, dans le lait maternel, une quantité de médicament suffisante pour les protéger; il faut donc leur administrer des antipaludéens, même si leur mère suit une chimioprophylaxie. Il peut être difficile de donner des antipaludéens aux jeunes enfants, en raison de la rareté et du mauvais goût des préparations pour enfants. On peut toutefois écraser les comprimés et les mélanger à une sauce au chocolat, à de la confiture, à des céréales ou à des bananes pour en masquer le goût. Il faut prescrire une quantité suffisante de comprimés pour tenir compte du fait que l'enfant pourrait vomir ou recracher quelques doses du médicament. Les vomissements étant plus fréquents chez les enfants, il faut indiquer clairement aux parents s'ils doivent administrer une autre dose dans ce cas. Lorsque les doses administrées sont très petites, on peut demander au pharmacien de sectionner les comprimés à l'avance pour permettre aux parents de mieux respecter la posologie; le pharmacien peut également écraser les comprimés et insérer la poudre dans des capsules. Les parents doivent savoir qu'il faut garder les antipaludéens à l'abri de la lumière et de l'humidité. Comme tout autre médicament, les antipaludéens doivent être mis hors de portée des nourrissons et des enfants, dans des contenants sécurité-enfants, pour éviter des surdoses potentiellement mortelles.

La chloroquine demeure l'agent de choix pour la chimioprophylaxie du paludisme dans les régions où sévit le paludisme sensible à la chloroquine. Bien qu'il ne soit pas vendu au Canada, le sulfate de chloroquine (Nivaquine) est facile à obtenir sous forme de sirop dans les régions impaludées. Dans bien des cas, le sirop est plus facile à administrer que les comprimés. Le médecin doit calculer la dose à administrer en fonction du poids de l'enfant, car le volume varie selon la concentration en chloroquine des suspensions vendues dans chaque pays.

La méfloquine est le médicament de choix dans les zones de chloroquino-résistance, même s'il n'existe aucune étude qui porte spécifiquement sur sa biodisponibilité et sa vitesse d'absorption chez les enfants. Bien que le fabricant déconseille l'administration de méfloquine aux enfants pesant moins de 5 kg, il faut néanmoins envisager d'en

donner à titre prophylactique à tous les enfants qui courent un grand risque de contracter le paludisme à *P. falciparum* résistant à la chloroquine, à raison de 5 mg (sel)/kg une fois par semaine (voir la section 9, tableau 8, page 45). Les jeunes enfants semblent moins susceptibles de présenter des effets indésirables neuropsychiatriques après avoir pris de la méfloquine.

L'association atovaquone-proguanil a été homologuée pour le traitement du paludisme chez les enfants pesant plus de 11 kg (25 lb) ou âgés de plus de 3 ans. Cependant, dans beaucoup de pays, elle est prescrite aussi bien pour le traitement que pour la prophylaxie à des enfants de ce groupe d'âge, et son innocuité a été confirmée par des essais cliniques; aux États-Unis, elle peut servir au traitement du paludisme chez des enfants pesant plus de 5 kg (11 lb) (A 1 – recommandation fondée sur des preuves médicales, voir l'annexe II). Ce médicament est homologué au Canada pour la prophylaxie du paludisme chez les personnes qui pèsent plus de 40 kg. On peut aussi prescrire de la doxycycline aux enfants de plus de 8 ans, mais en tenant compte des contre-indications et des précautions nécessaires.

Il n'existe aucun protocole de chimioprophylaxie sûr et efficace pour les enfants de moins de 8 ans qui se rendent dans des régions où sévit le paludisme résistant à la méfloquine, le long de la frontière entre la Thaïlande, le Myanmar (Birmanie) et le Cambodge, dans l'ouest du Cambodge et dans l'est du Myanmar (Birmanie). Cependant, on peut prescrire l'association atovaquone-proguanil aux enfants comme aux adultes étant donné l'efficacité de ce traitement contre le paludisme dans ces régions.

Recommandations

i. Dans la mesure du possible, il faut éviter aux jeunes enfants les voyages dans des régions de transmission intense du paludisme, surtout résistant à la chloroquine (C III – recommandation fondée sur des preuves médicales).

ii. Il est fortement recommandé de prendre des mesures de protection personnelle pour protéger tous les enfants qui se rendent dans les régions impaludées (A I – recommandation fondée sur des preuves médicales).

iii. Il faut donner de la chloroquine à titre prophylactique aux jeunes enfants qui voyagent ou habitent dans des régions où le paludisme est sensible à la chloroquine (A I – recommandation fondée sur des preuves médicales).

iv. La méfloquine est le médicament de choix à administrer à titre prophylactique aux jeunes enfants qui voyagent ou habitent dans des régions où le paludisme est résistant à la chloroquine (A I – recommandation fondée sur des preuves médicales). On peut également prescrire l'association atovaquone-proguanil à titre de prophylaxie, bien que cette indication ne soit pas approuvée au Canada pour ce groupe d'âge.

v. Il n'existe aucun protocole de chimioprophylaxie sûr et efficace pour les enfants de moins de 8 ans qui se rendent dans des régions où sévit le paludisme résistant à la méfloquine, le long de la frontière entre la Thaïlande, le Cambodge et le Myanmar (Birmanie); on peut cependant envisager de prescrire l'association atovaquone-proguanil.

b. Prévention chez la femme enceinte

Le paludisme accroît le risque de décès chez la mère et le nouveau-né, ainsi que le risque de fausse couche et de mortinaissance. De plus, les femmes qui suivent une prophylaxie inefficace sont proportionnellement plus nombreuses à accoucher d'un bébé de faible poids (A 1 – recommandation fondée sur des preuves médicales). Les femmes enceintes devraient autant que possible reporter leur voyage dans des régions impaludées, surtout les régions où elles risquent de contracter le paludisme à *P. falciparum* pharmacorésistant. Si elles ne peuvent éviter un tel déplacement, elles devraient prendre des précautions spéciales pour éviter les piqûres de moustiques (voir la section 2) et prendre des antipaludéens à titre prophylactique.

La doxycycline est contre-indiquée pour la prophylaxie du paludisme chez les femmes enceintes et celles qui allaitent parce qu'elle peut avoir des effets indésirables sur le fœtus, notamment une altération de la coloration des dents et une dysplasie

dentaire, et l'inhibition de la croissance osseuse. La primaquine est contre-indiquée chez les femmes enceintes, parce qu'elle peut être transmise par voie placentaire à un fœtus présentant un déficit en G-6-PD et entraîner chez lui une anémie hémolytique. Si un traitement radical ou une prophylaxie finale par la primaquine est indiqué chez une femme enceinte, il faut lui donner de la chloroquine une fois par semaine jusqu'à l'accouchement; par la suite, on pourra prescrire de la primaquine. L'association atovaquone-proguanil n'est pas recommandée chez la femme enceinte à moins que les avantages de ce traitement ne l'emportent sur les risques qu'il peut présenter pour le fœtus (par exemple, chez une femme enceinte qui court un grand risque de contracter le paludisme à *P. falciparum* dans une région où les souches sont résistantes à plusieurs médicaments).

Selon les données actuelles, on peut en toute sécurité administrer de la méfloquine à titre prophylactique après le premier trimestre de la grossesse; car rien n'indique qu'elle ait un effet tératogène. Bien que les résultats d'études récentes soient contradictoires à ce sujet, certaines études indiquent une augmentation possible de la fréquence des avortements spontanés, particulièrement pendant le premier trimestre. Les femmes devraient donc éviter de devenir enceintes pendant les 3 mois qui suivent la fin d'un traitement prophylactique à la méfloquine, étant donné la longue demi-vie de ce médicament. Toutefois, il n'y a pas lieu d'interrompre la grossesse d'une femme qui tomberait enceinte pendant qu'elle prend de la méfloquine. Si le risque de contracter le paludisme chloroquino-résistant est inévitable pendant le premier trimestre de la grossesse, il faut comparer les risques que le paludisme présente pour la mère et l'enfant aux risques somme toute assez faibles associés à la méfloquine. La chloroquine et le proguanil sont sans danger chez la femme enceinte, mais ils sont sensiblement moins efficaces que la méfloquine pour prévenir le paludisme à *P. falciparum* chloroquino-résistant.

Recommandations

i. Dans la mesure du possible, les femmes enceintes devraient éviter de voyager dans des régions de transmission intense du paludisme surtout résistant à la chloroquine (C III – recommandation fondée sur des preuves médicales).

ii. Il est fortement recommandé à toutes les femmes enceintes qui se rendent dans des régions impaludées de prendre des mesures de protection personnelle (A I – recommandation fondée sur des preuves médicales).

iii. Les femmes enceintes qui voyagent ou habitent dans des régions où le paludisme est sensible à la chloroquine devraient prendre de la chloroquine à titre prophylactique (A I – recommandation fondée sur des preuves médicales).

iv. La méfloquine est efficace et sans danger comme prophylaxie au-delà du premier trimestre de la grossesse et est recommandée lorsqu'on ne peut éviter l'exposition au paludisme à *P. falciparum* résistant à la chloroquine (AI – recommandation fondée sur des preuves médicales).

v. Les femmes qui prévoient voyager, au cours du premier trimestre de leur grossesse, dans des régions où sévit le paludisme à *P. falciparum* résistant à la chloroquine devraient consulter un spécialiste de la médecine des voyages ou des maladies tropicales et demander une évaluation individuelle des risques (A III – recommandation fondée sur des preuves médicales).

vi. On peut en toute sécurité prescrire un traitement associant chloroquine et proguanil à des femmes enceintes, mais ce traitement est sensiblement moins efficace que la méfloquine contre le paludisme chloroquino-résistant. Étant donné les graves conséquences du paludisme chez la femme enceinte, l'utilisation de ce traitement incertain **n'est pas** systématiquement recommandé (A I – recommandation fondée sur des preuves médicales).

vii. Il n'existe aucun protocole de chimioprophylaxie sûr et efficace pour les femmes enceintes qui se rendent dans des régions où sévit le paludisme résistant à la méfloquine, le long de la frontière

entre la Thaïlande, le Cambodge et le Myanmar (Birmanie).

c. Prévention chez la femme allaitante

La quantité de médicament qui passe dans le lait maternel est insuffisante pour bien protéger le nourrisson contre le paludisme; il faut donc administrer des antipaludéens aux bébés nourris au sein qui ont besoin d'une chimioprophylaxie, selon la posologie recommandée. D'après l'état actuel de nos connaissances, la quantité infime de chloroquine, de méfloquine et de proguanil secrétée dans le lait maternel ne serait pas nocive pour le nourrisson. Il n'existe pas de données sur la quantité de primaquine qui passe dans le lait maternel; par conséquent, il faut vérifier si l'enfant a un déficit en G-6-PD avant de donner de la primaquine à une femme qui allaite. Comme on ne dispose pas encore de données sur l'innocuité et l'efficacité de l'association atovaquone-proguanil chez les enfants pesant moins de 11 kg (25 lb), il ne faut pas prescrire ce traitement aux femmes qui allaitent un bébé d'un poids inférieur à cela, sauf si les avantages potentiels pour la mère l'emportent sur les risques pour l'enfant (p. ex., dans le cas d'une femme allaitante qui aurait contractée le paludisme à *P. falciparum* dans une région où les souches sont multirésistantes et qui ne pourrait tolérer d'autre médicament).

d. Prévention chez la personne ayant d'autres problèmes de santé

Les voyageurs ayant des problèmes de santé présentent un défi particulier, pour différentes raisons. Ils peuvent contracter plus facilement le paludisme et en présenter une forme plus grave. Par ailleurs, le paludisme peut venir aggraver une maladie existante. Enfin, on peut redouter les effets d'interactions complexes entre les antipaludéens et les médicaments pris pour traiter d'autres maladies.

Sujets immunodéprimés

i. **VIH/SIDA :** Les premières études sur l'interaction entre le VIH et *P. falciparum* ont abouti à des conclusions contradictoires, mais elles étaient mal conçues ou portaient sur un petit nombre de sujets. Selon des données plus récentes, il y aurait une interaction entre ces deux microorganismes. D'après les études réalisées *in vitro* et *in vivo*, chez les sujets humains, l'infection palustre stimule la réplication du VIH-1, ce qui entraîne une augmentation de la charge virale qui persiste pendant des semaines après l'infection. Le paludisme peut ainsi accélérer la progression clinique de l'infection par le VIH. Des études ont également révélé que les bébés des femmes infectées par ces deux agents pathogènes à la fois ont un taux de mortalité plus élevé que ceux des femmes qui ne souffraient que de l'infection par le VIH/sida ou du paludisme pendant leur grossesse. Inversement, une étude récente à la méthodologie rigoureuse a révélé que les personnes infectées par le VIH courent un risque accru de forte parasitémie (plasmodies) et d'infection palustre clinique. Le risque d'infection et la densité parasitaire augmentent au fur et à mesure que l'état immunitaire se détériore (A I – recommandation fondée sur des preuves médicales). L'échec du traitement antipaludéen semble plus fréquent chez les personnes infectées par le VIH ou atteintes du sida, d'après les données fondées sur des enfants ougandais de moins de 5 ans.

   Le traitement de l'infection par le VIH comporte souvent l'administration de nombreux antirétroviraux, dont plusieurs (particulièrement les inhibiteurs de la protéase) peuvent avoir des interactions avec les antipaludéens ou causer des effets indésirables : les effets toxiques soit de l'agent antirétroviral, soit de l'antipaludéen peuvent s'en trouver augmentés, ou l'efficacité de l'un ou l'autre médicament, réduite. La consultation d'un spécialiste de la médecine des voyages ou des maladies tropicales est recommandée.

ii. **Asplénie :** La rate facilite la phagocytose et favorise l'élimination des globules rouges parasités. D'après des études animales, l'asplénie exacerberait le paludisme. Des cas de paludisme mortels ont été signalés chez des personnes asplèniques, bien que l'absence de rate puisse jouer un rôle plus important chez les sujets non immuns (p. ex., les voyageurs) que chez les populations semi-immunes. On présume que les plasmodies causent des effets plus graves chez les voyageurs souffrant d'une asplénie fonctionnelle ou anatomique; il faut donc recommander dans leur cas les mesures de prévention les plus rigoureuses. En plus du traitement prophylactique, il faut envisager un auto-traitement en cas d'accès fébrile, si le sujet doit se rendre dans des régions isolées où l'accès aux soins médicaux est limité. Chez le sujet asplénique, la fièvre peut dénoter le paludisme ou une infection par un organisme bactérien encapsulé; par conséquent, il se peut que l'on doive instituer un traitement empirique contre ces deux types d'agents (B III – recommandation fondée sur des preuves médicales).

iii. **Autres affections à effet immunodépresseur** : Il existe peu de données sur l'histoire naturelle du paludisme chez les sujets atteints d'autres affections immunodépressives. On peut cependant présumer que l'évolution clinique du paludisme chez ces personnes est semblable ou pire que ce que l'on voit chez d'autres sujets. Cependant, le professionnel de la santé doit également prendre en considération tout immunodépresseur pris par son patient, car beaucoup de ces médicaments sont métabolisés dans le foie par les enzymes microsomales et pourraient donc interagir avec certains antipaludéens.

Autres affections

i. **Maladies cardiovasculaires** : La méfloquine est contre-indiquée chez les personnes atteintes d'arythmie cardiaque ou de maladies qui prédisposent à l'arythmie. Il ne faut pas donner de doxycycline aux patients qui prennent de la warfarine, car cet antipaludéen peut potentialiser les effets de la warfarine. Un cas isolé d'interaction possible entre le proguanil et la warfarine a été signalé; par conséquent, lorsqu'on prescrit un traitement par l'atovaquone-proguanil, il est prudent de demander un contrôle de l'INR (rapport normalisé international) jusqu'à ce qu'on dispose d'une information plus complète.

ii. **Troubles neuropsychiatriques** : Comme la chloroquine et la méfloquine peuvent exacerber certains troubles convulsifs, il faut prescrire d'autres agents. Les poussées fébriles chez les enfants ne sont pas considérées comme un facteur de risque ou une contre-indication à l'utilisation de ces médicaments. L'utilisation concomitante d'anticonvulsivants qui sont métabolisés dans le foie pourrait réduire les taux sériques de doxycycline, si bien qu'une adaptation de la posologie est recommandée (voir la section 3f). La méfloquine a été associée à l'exacerbation de troubles mentaux, y compris la dépression et les troubles anxieux, et doit être évitée si ces troubles sont présents.

iii. **Troubles hépatiques ou rénaux** : Une altération modérée ou grave de la fonction hépatique ou de la fonction rénale peut entraîner une importante modification des taux sériques d'antipaludéens. Si la fonction hépatique ou rénale est altérée, il faut faire preuve de prudence au moment de choisir les médicaments pour la prophylaxie et le

traitement du paludisme et d'en déterminer la posologie. Il est conseillé de consulter un spécialiste de la médecine des voyages ou des maladies tropicales.

Recommandations

i. Toute personne qui présente une maladie importante ou une immunodéficience devrait consulter un spécialiste de la médecine des voyages ou des maladies tropicales (B III – recommandation fondée sur des preuves médicales).

ii. Tous les voyageurs immunodéprimés doivent être informés du risque qu'ils courent, réévaluer la nécessité du voyage et envisager de modifier leur itinéraire et leurs activités pour réduire au minimum les risques de contracter le paludisme (B III – recommandation fondée sur des preuves médicales).

iii. Il faut insister sur l'importance des mesures de protection personnelle pour prévenir le paludisme (A III – recommandation fondée sur des preuves médicales).

iv. Il faut choisir avec soin les antipaludéens à utiliser pour la prophylaxie chez les personnes pour qui le risque d'exposition est inévitable (A I – recommandation fondée sur des preuves médicales).

v. Dans le cas des voyageurs immunodéprimés qui risquent de contracter une forme grave de paludisme, il faut expliquer aux intéressés qu'ils peuvent s'auto-traiter à l'aide d'antipaludéens s'ils ont un accès de fièvre. Cette option doit venir s'ajouter à la chimioprophylaxie pour les voyageurs qui doivent se rendre dans des régions isolées ou dans une région où ils ne pourront avoir accès rapidement à des soins médicaux sûrs et efficaces. Par ailleurs, il importe de prescrire des antibiotiques à large spectre aux patients asplèniques, parce qu'il est parfois impossible de distinguer une infection bactérienne d'une infection à plasmodies, et que ces deux genres d'infection peuvent aussi coexister (B III – recommandation fondée sur des preuves médicales).

5. PRÉVENTION DU PALUDISME CHEZ LES PERSONNES QUI VOYAGENT OU SÉJOURNENT LONGTEMPS À L'ÉTRANGER

Les stratégies modernes de prévention du paludisme ont eu un effet positif marqué sur le risque de mortalité chez les personnes qui résident longtemps à l'étranger, risque qui pouvait atteindre 60 % chez les missionnaires en Afrique occidentale pendant le 19e siècle. Cependant, l'établissement de recommandations fondées sur des preuves, qui s'adresseraient expressément aux personnes qui voyagent ou résident longtemps (plus de 6 mois) à l'étranger, est entravé par le manque de littérature médicale à ce sujet.

La prévention du paludisme chez les personnes qui voyagent ou séjournent longtemps à l'étranger soulève plusieurs problèmes, dont les conseils contradictoires concernant la chimioprophylaxie et l'auto-traitement, l'innocuité des médicaments utilisés à des fins prophylactiques, la peur des effets toxiques associés à l'utilisation prolongée des medicaments et le non-respect des consignes quant aux mesures de protection personnelle. La confiance dans l'auto-diagnostic mais le manque de rigueur dans son application, alliés à un diagnostic biologique peu fiable dans bien des pays en développement, font en sorte que nombre de personnes qui séjournent longtemps à l'étranger méconnaissent l'efficacité des médicaments. Les seules données dont on dispose sur l'incidence du paludisme ainsi que sur l'efficacité et la tolérabilité des traitements actuellement recommandés, pour les voyageurs qui séjournent longtemps dans des régions impaludées, proviennent d'études effectuées auprès des membres du Corps des volontaires de la paix, selon lesquelles la méfloquine est bien tolérée et plus efficace que la chloroquine et le proguanil dans les régions où l'on observe une chloroquino-résistance. Jusqu'à présent, aucune étude n'a démontré que l'utilisation prolongée des médicaments recommandés pour les personnes qui partent pour un court voyage ait des effets indésirables importants. La doxycycline pourrait faire exception à la règle, car les études n'ont porté que sur les voyageurs qui partent pour un court séjour et les personnes qui prennent des tétracyclines (à faibles doses) pour des problèmes cutanés. De façon générale, les recommandations relatives à la prévention du paludisme chez les personnes qui voyagent ou qui séjournent longtemps à l'étranger ne devraient pas différer sensiblement de celles qui s'appliquent aux voyageurs partant pour un court séjour.

Un sommaire récent des moyens de prévention autodéclarés du paludisme pris par 1 192 personnes ayant séjourné à l'étranger pendant une longue période pourrait aider ceux qui sont appelés à conseiller les personnes qui voyagent ou séjournent longtemps à l'étranger. Ces 1 192 personnes représentaient un vaste spectre d'organisations gouvernementales et non gouvernementales en Afrique subsaharienne. Dans l'ensemble, le taux de respect des mesures de prévention du paludisme était d'environ 60 %. Parmi les personnes ayant suivi une chimioprophylaxie, 54 % ont déclaré avoir modifié leur traitement, dans 22 % des cas en raison d'effets indésirables. La gravité des effets indésirables n'a pas été associée à un médicament en particulier. On a observé un taux d'effets neuropsychiatriques de 10 % chez les personnes qui prenaient de la chloroquine et du proguanil, contre 17 % chez celles qui prenaient de la méfloquine. Les participants qui avaient pris de la méfloquine étaient les seuls à avoir modifié leurs habitudes à cause de l'influence des médias. Un petit nombre seulement de participants ont indiqué que la disponibilité et le coût des médicaments avaient influencé leur choix d'un traitement prophylactique. Les participants qui n'ont pas suivi de prophylaxie ont justifié leur décision avant tout par la crainte de réactions indésirables et d'effets à long terme. Les précautions individuelles prises par les participants laissaient à désirer : seulement 38 % d'entre eux

avaient des portes et des fenêtres munis de moustiquaires et seulement 53 % utilisaient des moustiquaires de lit (dont 20 % étaient imprégnées d'insecticide).

On ne dispose pas de données sur l'auto-diagnostic et l'auto-traitement chez les personnes qui voyagent ou qui séjournent longtemps à l'étranger. Sans formation, rien ne permet de croire que ces interventions seraient plus efficaces chez ce groupe que chez l'ensemble des voyageurs. Toutefois, comme les personnes qui voyagent ou séjournent longtemps à l'étranger constituent un groupe raisonnablement homogène, une formation sur le diagnostic et l'auto-traitement du paludisme (voir les sections 6 et 7), y compris sur l'utilisation de tests de diagnostic rapide, pourrait s'avérer utile chez cette clientèle, lorsqu'il est impossible d'avoir accès à des soins médicaux fiables. Les trousses d'auto-diagnostic qui doivent être conservées au froid pourraient limiter l'utilisation de ce moyen dans certaines régions.

La section 3[c] (page 12) porte sur l'utilisation de la primaquine dans le cadre d'une prophylaxie finale visant à réduire le risque de rechute. Ce médicament, qui agit aux stades hépatiques de *P. vivax* et *P. ovale*, est administré à titre de prophylaxie finale aux voyageurs qui reviennent d'une région impaludée, habituellement pendant ou après les 2 dernières semaines de la chimioprophylaxie normale. Une chimioprophylaxie finale à la primaquine n'est généralement indiquée que pour les personnes qui ont séjourné pendant une période prolongée à l'étranger dans des régions impaludées. La primaquine est contre-indiquée chez les femmes enceintes et les personnes qui présentent un déficit en G-6-PD (voir les contre-indications et les précautions à prendre dans la section 9).

En conclusion, les recommandations relatives à la prévention du paludisme chez les personnes qui voyagent ou qui séjournent longtemps à l'étranger ne devraient pas différer sensiblement de celles qui s'adressent aux voyageurs en partance pour un court séjour (B III – recommandation fondée sur des preuves médicales, voir l'annexe II). D'après l'information dont on dispose, les personnes qui séjournent dans des zones à risque élevé ne prennent pas les mesures de protection individuelle voulues (B II – recommandation fondée sur des preuves médicales). La plupart d'entre elles ont recours à un traitement prophylactique, mais leurs choix ne sont pas toujours guidés par des conseils judicieux : dans une grande proportion, elles sont influencées par leur perception des risques plutôt que par des problèmes documentés. Par conséquent, l'efficacité des recommandations actuelles sera conditionnée par les attitudes ayant cours dans la sous-culture dans laquelle baignent les personnes qui voyagent ou séjournent pendant longtemps à l'étranger (preuves de catégorie C). À l'heure actuelle, il n'y a pas assez de données sur l'efficacité de l'auto-diagnostic établi à l'aide des trousses de diagnostic rapide du paludisme pour que l'on recommande leur usage systématique. Après avoir pris en considération les précautions et les contre-indications pertinentes, il faut prescrire la primaquine comme prophylaxie finale aux voyageurs qui rentrent au pays après un long séjour dans des régions où *P. vivax* circule (A I – recommandation fondée sur des preuves médicales).

6. AUTO-TRAITEMENT EN CAS DE PALUDISME PRÉSUMÉ

Il importe d'expliquer le traitement approprié du paludisme à tous les voyageurs qui se rendent dans des régions de forte endémicité où ils pourraient ne pas avoir accès rapidement à des soins médicaux. Les voyageurs exposés au paludisme ne doivent jamais se fier exclusivement à l'auto-traitement, mais dans certains cas, ils pourraient être incapables d'obtenir des soins médicaux dans les 24 heures ou d'avoir accès à des établissements ayant les médicaments nécessaires. Par conséquent, ils doivent avoir des médicaments pour pouvoir s'auto-traiter s'ils pensent avoir contracté le paludisme.

Il importe de faire comprendre aux voyageurs que les signes et symptômes du paludisme ne sont pas spécifiques, que d'autres maladies éventuellement graves peuvent avoir des symptômes semblables et que les antipaludéens peuvent avoir des effets indésirables. L'auto-traitement ne devrait donc jamais être entrepris à la légère. Il est recommandé de consulter au préalable un spécialiste des maladies tropicales.

Il n'est pas facile de donner aux personnes qui séjournent longtemps à l'étranger la formation nécessaire pour qu'elles soient en mesure de s'auto-traiter; il faut former en priorité les personnes qui vivent dans des régions où il est difficile d'avoir accès à des soins de qualité ou à une surveillance médicale et où le risque d'exposition au paludisme est important. Or, 90 % des accès de paludisme clinique et de décès attribuables à cette maladie surviennent en Afrique subsaharienne; il faut donc accorder une attention toute particulière aux personnes qui se rendent dans cette partie du monde.

La formation doit comporter les étapes suivantes :

Étape 1 – Aborder les idées erronées qui circulent au sujet de la reconnaissance et du traitement du paludisme

Le conseiller doit aborder certaines idées erronées répandues qui peuvent miner l'efficacité de l'auto-traitement :

- Certains Canadiens vivant à l'étranger croient pouvoir reconnaître le paludisme d'après ses symptômes.
- Ils ne présument pas systématiquement que tout accès de fièvre est attribuable au paludisme, jusqu'à preuve du contraire.
- À cause de l'effet anti-inflammatoire et antipyrétique de la chloroquine, ils pensent souvent, mais à tort, que le paludisme est guéri.
- Ils ne choisissent pas toujours le traitement médicamenteux approprié –
  - on prend pour traiter la maladie le médicament utilisé pour la prévention;
  - on préfère une monothérapie à une polythérapie;
  - on prend souvent la même dose que les personnes « semi-immunes » de l'endroit;
  - le médicament choisi pour le traitement est souvent moins efficace que celui qu'on a utilisé pour la prévention : p. ex., la méfloquine pour la prévention et la chloroquine pour le traitement.

Étape 2 – Expliquer que le paludisme se présente sous différentes formes

Il faut signaler aux voyageurs que le tableau clinique du paludisme peut varier et imiter celui d'autres maladies. Il pourrait s'agir d'une autre maladie nécessitant un traitement, surtout si le voyageur a bien suivi sa chimioprophylaxie. Les symptômes les plus fréquents du paludisme sont la fièvre, les maux de tête et les douleurs généralisées. La fièvre, qui peut être cyclique ou non, est presque toujours présente. Le paludisme peut être confondu avec la grippe ou d'autres maladies fébriles; c'est pourquoi le diagnostic doit être posé sans tarder. Il y a souvent surdéclaration des cas de paludisme par les techniciens de laboratoire, mais si le paludisme est diagnostiqué, il doit être traité.

Étape 3 – Souligner qu'il faut voir un médecin dès que possible

Il faut expliquer aux voyageurs que l'auto-traitement NE DOIT PAS être considéré comme un traitement définitif, mais plutôt comme une mesure temporaire qui peut leur sauver la vie en attendant qu'ils puissent obtenir des soins médicaux. On ne doit prendre des antipaludéens que si l'on a de la fièvre et qu'il est impossible d'obtenir des soins médicaux dans les 24 heures. Après avoir amorcé son auto-traitement, le voyageur doit consulter un médecin le plus tôt possible.

Étape 4 – Choisir avec soin le médicament pour l'auto-traitement

Au moment de choisir le régime médicamenteux en vue d'un auto-traitement, il faut considérer l'innocuité, l'efficacité et la tolérabilité comme des facteurs prioritaires. Les personnes qui prennent des immunodépresseurs ne doivent jamais essayer de se traiter à l'aide du même médicament, en raison du risque de toxicité accrue et de diminution de l'efficacité.

Régimes médicamenteux recommandés
(REMARQUE : à suivre seulement si une fièvre apparaît et qu'il est impossible d'obtenir des soins médicaux dans les 24 heures)

1. Dans les régions où le paludisme est sensible à la chloroquine et chez les sujets ne recevant pas de chloroquino-prophylaxie :
   a. Amorcer l'auto-traitement par la chloroquine (voir le tableau 4, page 25).
   b. OBTENIR DES SOINS MÉDICAUX DÈS QUE POSSIBLE.
   c. Amorcer une prophylaxie par la chloroquine.
2. Dans les régions où le paludisme est sensible à la chloroquine et chez les sujets recevant déjà une chloroquino-prophylaxie :
   a. Amorcer un auto-traitement par l'atovaquone-proguanil (voir le tableau 4).
   b. OBTENIR DES SOINS MÉDICAUX DÈS QUE POSSIBLE.
   c. Reprendre la prophylaxie par la chloroquine.
3. Dans les régions où sévit le paludisme à *P. falciparum* résistant à la chloroquine ou résistant à la fois à la chloroquine et à la méfloquine et chez les sujets ne recevant pas de chimioprophylaxie par l'atovaquone-proguanil :
   a. Amorcer l'auto-traitement par l'atovaquone-proguanil OU la quinine et la doxycycline.
   b. OBTENIR DES SOINS MÉDICAUX DÈS QUE POSSIBLE.
   c. Amorcer ou reprendre le traitement par l'atovaquone-proguanil, la doxycycline ou la méfloquine.
4. Dans les régions où sévit le paludisme à *P. falciparum* résistant à la chloroquine ou résistant à la fois à la chloroquine et à la méfloquine et chez les sujets qui suivent une chimioprophylaxie par l'atovaquone-proguanil :

a. Amorcer l'auto-traitement par la quinine et la doxycycline.
b. OBTENIR DES SOINS MÉDICAUX DÈS QUE POSSIBLE.
c. Reprendre la prophylaxie par l'atovaquone-proguanil.

Il est possible que les voyageurs n'aient pas accès aux médicaments homologués par Santé Canada lorsqu'ils se rendent dans des régions où circulent des souches de paludisme résistantes à la chloroquine ou résistantes à la fois à la chloroquine et à la méfloquine. Inversement, ils peuvent avoir accès à des médicaments approuvés par le programme *Faire reculer le paludisme* et dont l'utilisation n'a pas été officiellement approuvée au Canada. Ce programme préconise l'utilisation de certaines associations fixes de médicaments parce qu'elles améliorent l'observance et l'efficacité du traitement tout en réduisant les erreurs et le risque d'émergence d'une résistance aux médicaments (voir le tableau 4, page 25).

Étape 5 – Indiquer les médicaments à éviter

Il faut mettre les voyageurs en garde contre les traitements médicamenteux suivants, qui ne sont plus recommandés pour l'auto-traitement en raison de leur piètre efficacité ou de leurs effets indésirables graves :

- Halofantrine (cause des crises cardiaques)
- Méfloquine (taux inacceptable d'effets indésirables graves à des doses thérapeutiques)
- Fansidar® en monothérapie (sulfadoxine et pyriméthamine) (résistance)
- Fansimef® (méfloquine et Fansidar®) (résistance)
- Chloroquine et Fansidar® (résistance, inefficacité)

Certains voyageurs pourraient avoir accès à des tests rapides sur bandelette, pour la détection du paludisme. La sensibilité et la spécificité de ces tests varient de 50 % à 90 %. De plus, il existe peu de données sur leur précision lorsqu'elles sont utilisées par des personnes non expérimentées et lorsque les bandelettes n'ont pas été conservées au froid. Aucune trousse de diagnostic rapide du paludisme n'a encore été homologuée en Amérique du Nord (voir la section 7, page 27).

Tableau 4. Médicaments pouvant servir à l'auto-traitement du paludisme

Médicament générique (nom commercial)	Posologie - Adultes	Posologie - Enfants	Avantage	Inconvénient	Effets indésirables	Homologation par Santé Canada
Chloroquine (Aralen®) Compr. : 150 mg (base)	1,5 g (base) sur 3 jours 600 mg (base), puis 300 mg (base) en 6 heures, puis 300 mg (base) chaque jour x 2 jours	**Traitement :** 25 mg (base)/kg en tout sur 3 jours 10 mg puis 5 mg (base) par kg en 6 heures, puis 5 mg (base) par kg par jour x 2 jours	Sans danger chez la femme enceinte Sans danger chez les enfants Données attestant son innocuité à long terme	Résistance répandue Ne doit pas être administrée aux personnes qui prennent de la chloroquine à des fins prophylactiques	**Fréquents :** nausées, vomissements, céphalées **Peu fréquents :** éruptions cutanées **Rares :** surdité nerveuse, photophobie, myopathie, dyscrasie, psychose et convulsions	Approuvée par Santé Canada pour le traitement du paludisme chloroquino-sensible (Amérique centrale et Haïti) Non recommandée pour l'auto-traitement dans d'autres régions à cause du risque d'une infection mixte par *P. falciparum*
Atovaquone-proguanil (Malarone®) Adultes : compr. de 250 mg d'atovaquone et 100 mg de proguanil	1 000 mg d'atovaquone ET 400 mg de proguanil (4 compr.) une fois par jour x 3 jours	20 mg par kg d'atovaquone ET 8 mg/kg de proguanil par jour x 3 jours 11-20 kg : 1 compr. par jour 21-30 kg : 2 compr./jour 31-40 kg : 3 compr. par jour ≥ 41 kg : 4 compr. par jour	Sans danger pour les enfants de plus de 5 kg Résistance rare L'association fixe simplifie le traitement Excellent profil d'innocuité	Non approuvé chez la femme pendant la grossesse et l'allaitement Contre-indiqué en présence d'une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 mL/min) Les nausées et vomissements sont fréquents chez les paludéens et ils sont aussi des effets indésirables du médicament Les vomissements peuvent compromettre l'efficacité du traitement Il peut être nécessaire de donner du Gravol au préalable	**Fréquents :** nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, élévation du taux de transaminases **Rares :** convulsions, éruptions cutanées	Approuvé par Santé Canada pour le traitement du paludisme chloroquino-résistant
Sulfate de quinine ET doxycycline	Quinine 250 mg (base), 2 compr. trois fois par jour x 7 jours Doxycyline 100 mg deux fois par jour x 7 jours	Quinine 7,5 mg (base)/kg trois fois par jour x 7 jours Doxycycline 1,5 mg/kg deux fois par jour x 7 jours < 25 kg ou < 8 ans : contre-indiqué 25-35 kg ou > 8 ans : 50 mg b.i.d. 36-50 kg : 75 mg b.i.d. > 50 kg : posologie pour adultes	La résistance au traitement d'association est rare Élimination rapide du parasite Facile à obtenir Bon marché	On ne peut donner de doxycycline aux enfants de moins de 8 ans Traitement contre-indiqué chez la femme enceinte La complexité du régime médicamenteux nuit à l'observance du traitement Les réactions indésirables à la quinine sont fréquentes et en réduisent l'efficacité et la tolérabilité	**Fréquents :** Cinchonisme (acouphènes, nausées, céphalées, vue brouillée), hypoglycémie, nausées, vomissements **Peu fréquents :** hypersensibilité, surdité nerveuse, ulcère de l'œsophage (doxycycline) **Rares :** hémolyse	Approuvé par Santé Canada pour le traitement du paludisme chloroquino-résistant

Médicament générique (nom commercial)	Posologie - Adultes	Posologie - Enfants	Avantage	Inconvénient	Effets indésirables	Homologation par Santé Canada
Co-artemether Coartem[MC] Riamet[MC] Novartis	Artemether 20 mg ET Luméfantrine 120 mg Le traitement en 6 doses est la norme pour les voyageurs non immuns : il faut prendre le médicament à minuit et à 8 heures le jour 1 et 2 fois par jour les jours 2 et 3 **4 compr. par dose**	Artemether 20 mg ET Luméfantrine 120 mg Le traitement en 6 doses est la norme pour les voyageurs non immuns : il faut prendre le médicament à minuit et à 8 heures le jour 1 et 2 fois par jour les jours 2 et 3 **De 5 kg à < 15 kg : 1 compr./dose** **De 15 à 24 kg : 2 compr./dose** **De 25 à 34 kg : 3 compr./dose** **≥35 kg : 4 compr./dose**	D'après les données disponibles, ce traitement serait sans danger pour les enfants de plus de 5 kg. Aucun cas de résistance n'a été signalé Élimination rapide du parasite Médicament largement vendu en Afrique Plus facile à obtenir et moins cher que Malarone® Mieux toléré que l'association artésunate-méfloquine Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie pour les personnes âgées et les insuffisants rénaux La luméfantrine ne cause pas de troubles de la conduction	Non indiqué chez les femmes pendant la grossesse et l'allaitement La description de deux schémas posologiques (4 doses et 6 doses) dans la monographie prête à confusion REMARQUE : La posologie à 4 doses ne s'applique qu'aux personnes **semi-immunes**	**Fréquents :** nausées, vomissements, douleurs abdominales et fatigue **Peu fréquents :** fièvre, raideurs, anémie (certains des effets indésirables signalés pourraient être causés par le paludisme)	**Non approuvé par Santé Canada mais approuvé par l'OMS (Programme Faire reculer le paludisme)**

7. DIAGNOSTIC DU PALUDISME

Pour tout patient ayant des antécédents de fièvre, il faut absolument obtenir des renseignements sur les voyages qu'il a effectués et demander de toute urgence un frottis sanguin (étalement mince et goutte épaisse) s'il a traversé une région impaludée ou s'il y a séjourné. Le paludisme à *P. falciparum* apparaît généralement dans les 3 mois suivant la dernière exposition. Toutefois, cet intervalle peut être plus long chez les patients qui ont suivi une chimioprophylaxie. En outre, d'autres types de paludisme, en particulier le paludisme à *P. vivax*, peuvent se manifester des mois et, dans certains cas, jusqu'à 5 ans après le voyage dans une région impaludée.

Le traitement du paludisme dépend de l'espèce de parasite à l'origine de l'infection et du taux de parasitémie; il faut donc tout mettre en œuvre pour déterminer ces paramètres de toute urgence. Comme le paludisme est une maladie à déclaration obligatoire dans toutes les provinces et tous les territoires, les médecins sont tenus de signaler les cas aux autorités locales de la santé publique.

Il arrive parfois que l'examen d'un frottis sanguin unique donne des résultats faussement négatifs en ne révélant pas la présence de parasites du paludisme. Il faut faire un autre frottis sanguin après 48 heures (par exemple, trois fois, à intervalle de 12 heures) pour exclure toute possibilité de paludisme.

L'examen des frottis sanguins (étalement mince et goutte épaisse) par un expert en microscopie est indispensable au diagnostic du paludisme. Dans bien des cas, le tableau clinique (anamnèse et examen physique) est non spécifique. Lorsque le paludisme est envisagé, surtout si le patient risque d'avoir été exposé à *P. falciparum* (souche sensible ou résistante à la chloroquine), le diagnostic de laboratoire et la détermination de la parasitémie doivent être considérés comme des urgences médicales et réalisés dès que possible (dans les 24 heures).

Les laboratoires ne sont pas tous compétents dans le diagnostic du paludisme et l'identification de l'espèce en cause. En cas d'incertitude à cet égard, il faut traiter le patient empiriquement pour un paludisme à *P. falciparum* chloroquino-résistant et l'adresser immédiatement à un établissement spécialisé, ou du moins y expédier le spécimen. On peut obtenir la liste de ces établissements par l'entremise du Réseau canadien sur le paludisme (voir la liste à l'annexe VI).

Des chercheurs évaluent actuellement l'efficacité des tests rapides sur bandelette pour le diagnostic du paludisme, mais aucune trousse de ce genre n'a encore été homologuée au Canada. Ces tests rapides reposent sur la détection de l'antigène des trophozoïtes et sont principalement conçus pour les infections à *P. falciparum*. Certains tests permettent de différencier les infections causées par d'autres espèces de plasmodies ou de déterminer si l'infection est causée par *P. falciparum* ou non. Ces tests sont faciles à exécuter et ne nécessitent pas de matériel spécial. Leurs résultats peuvent être interprétés rapidement. Par contre, ils peuvent donner des résultats positifs jusqu'à 2 semaines après la confirmation par microscopie de l'élimination des parasites; de plus, ils coûtent relativement cher comparativement à l'examen microscopique et ils ne donnent pas des résultats quantitatifs.

Un groupe de travail de l'OMS s'est penché sur les différentes caractéristiques de ces trousses, indiquant les recherches qu'il faudrait faire sur ces tests et décrivant des scénarios d'utilisation possibles. Selon un de ces scénarios, ces tests permettraient aux voyageurs se trouvant dans des régions isolées de s'auto-traiter. Il semble cependant, d'après les études effectuées jusqu'à maintenant, que cette utilisation soit impossible, les profanes n'étant pas en mesure d'interpréter correctement les résultats des tests (D II – recommandation fondée sur des preuves médicales, voir l'annexe II). Il n'existe pas de données sur l'auto-diagnostic ou l'auto-traitement chez les personnes qui séjournent longtemps à l'étranger. Sans formation adéquate, rien ne permet de croire que ces interventions seront plus efficaces que ce que l'on a

constaté jusqu'ici chez l'ensemble des voyageurs. Toutefois, comme les personnes qui voyagent ou séjournent longtemps à l'étranger forment un groupe relativement homogène, une formation en matière de diagnostic et d'auto-traitement (voir la section 6), y compris sur l'utilisation des tests rapides de diagnostic du paludisme, pourrait s'avérer utile chez cette clientèle quand il est impossible d'avoir accès à des soins médicaux fiables. Le fait que certaines trousses d'auto-diagnostic doivent être réfrigérées en limitera l'utilisation dans certaines régions.

Les techniques fondées sur la PCR (amplification par la polymérase) évoluent rapidement et sont en train de devenir un outil diagnostique définitif doté d'une sensibilité et d'une spécificité étonnantes (B I – recommandation fondée sur des preuves médicales). Cependant, elles ne peuvent être pratiquées que dans les laboratoires dotés des spécialistes et du matériel nécessaire pour effectuer de telles analyses; c'est pourquoi elles sont encore essentiellement des instruments de recherche. Ces techniques s'avèrent utiles pour compléter l'examen microscopique lorsque la parasitémie est faible et que l'identité de l'espèce en cause est incertaine. Ces analyses sont particulièrement utiles au Canada où l'incidence du paludisme est assez faible. Les centres du Réseau canadien sur le paludisme, dont la liste figure dans l'annexe VI, peuvent orienter les cliniciens vers des laboratoires offrant cette technologie.

Recommandations

i. Lorsqu'on soupçonne un cas de paludisme, l'établissement du diagnostic est une urgence médicale qui nécessite la réalisation d'analyses de laboratoire fiables dans un délai maximal de 24 heures (A I – recommandation fondée sur des preuves médicales).

ii. L'examen par microscopie de frottis sanguins (étalement mince et goutte épaisse) colorés au Giemsa est actuellement l'analyse de référence pour la confirmation biologique du diagnostic du paludisme (A I – recommandation fondée sur des preuves médicales). Dans certains laboratoires, on colore les frottis sanguins (étalement mince et goutte épaisse) avec la solution de Wright, mais cette méthode risque de ne pas mettre en évidence certaines caractéristiques du parasite qui peuvent faciliter l'identification de l'espèce en cause.

iii. La PCR peut servir à confirmer le diagnostic, mais cette méthode n'est pas encore pratiquée rapidement dans beaucoup de laboratoires.

iv. Les tests de diagnostic rapide ont une utilité limitée au Canada et ne devraient pas être le principal outil diagnostique (DI – recommandation fondée sur des preuves médicales).

8. TRAITEMENT DU PALUDISME

Le paludisme, surtout à *P falciparum*, est une urgence médicale qui exige une prise en charge immédiate et un suivi étroit. Si l'espèce en cause ne peut être identifiée avec certitude, il faut traiter le cas comme attribuable à *P. falciparum* jusqu'à preuve du contraire. Si on ignore si la souche en cause est résistante, il faut traiter le paludisme à *P. falciparum* comme chloroquino-résistant. Au Canada, il faut envisager d'hospitaliser toute personne souffrant de paludisme à *P. falciparum* ou de mettre en route son traitement dans une unité d'observation pour veiller à ce que le traitement soit bien toléré et pour confirmer la diminution de la parasitémie après l'instauration du traitement. Dans le cas d'accès au palustre grave ou de complications (voir le tableau 5), il faut administrer le traitement par voie parentérale et exercer une surveillance clinique étroite, de préférence dans une unité de soins intensifs. Au besoin, on peut s'adresser au centre le plus rapproché du Réseau canadien sur le paludisme pour obtenir de l'aide relativement à la prise en charge de cas de paludisme (l'annexe VI contient la liste de personnes-ressources).

a. Principes généraux

Le traitement initial du patient dépend de beaucoup de facteurs, dont l'espèce ayant causé l'infection, la gravité de l'infection, l'âge du patient, le profil de pharmacorésistance des souches circulant dans la région où l'infection a été contractée ainsi que l'innocuité, l'accessibilité et le coût des antipaludéens. Le tableau 6 présente les équivalents base/sel de certains antipaludéens.

Il faut répondre à trois questions pour amorcer un traitement efficace :

1. Cette infection est-elle causée par *P. falciparum*?

Il s'agit d'une information capitale, car le traitement du paludisme varie selon l'espèce en cause.

2. S'agit-il d'une infection grave ou compliquée (voir le tableau 5)?

Dans les cas d'accès de paludisme graves ou de complications liées à cette maladie, il faut administrer le traitement par voie parentérale et parfois procéder à une exsanguino-transfusion.

Tableau 5. Critères de diagnostic du paludisme grave à *P. falciparum*

Antécédents d'exposition récente possible et aucune autre affection connue

OU

Mise en évidence par frottis sanguin de formes asexuées de *P. falciparum*

ET

Une ou plusieurs des 11 caractéristiques suivantes :

1) Altération de la conscience ou coma
2) Anémie normocytaire grave
3) Insuffisance rénale
4) Œdème pulmonaire ou syndrome de détresse respiratoire de l'adulte
5) Hypoglycémie
6) Collapsus cardio-vasculaire, état de choc
7) Hémorragies spontanées (coagulation intravasculaire disséminée)
8) Convulsions généralisées
9) Acidémie/acidose
10) Hémoglobinurie
11) Parasitémie > 5 % (> 250 000/microlitre) chez un sujet non immun

Adapté de *Vade-mecum pour la prise en charge du paludisme grave et compliqué*. 2e édition Genève : Organisation mondiale de la Santé, 2001.

3. L'infection a-t-elle été acquise dans une région reconnue comme étant pharmacorésistante au paludisme?

Il faudra alors modifier la thérapie en conséquence. *En cas de doute, tous les cas de paludisme à* P. falciparum *doivent être traités comme résistants.*

Tableau 6. Équivalents base/sel de certains antipaludéens

Médicament	Base (mg)	Sel (mg)
Phosphate de chloroquine	150,0	250,0
Sulfate de chloroquine[a]	100,0	136,0
Chlorydrate de clindamycine	150,0	225,0
Méfloquine	250,0	274,0
Gluconate de quinidine	5,0 7,5 10,0 15,0	8,0 12,0 16,0 24,0
Sulfate de quinidine[b]	7,5 10,0 15,0	9,0 12,0 18,0
Dichlorhydrate de quinine	5,0 7,5 15,0 16,7	6,0 9,0 18,0 20,0
Sulfate de quinine	250,0	300,0

[a]Non vendu au Canada
[b]Préparation intramusculaire; ne doit pas être administrée par voie intraveineuse.

Il ne suffit pas de traiter le paludisme avec une série d'antipaludéens appropriés. Il faut également assurer le suivi de tous les cas. Il faut effectuer une évaluation clinique et répéter des frottis sanguins jusqu'à l'obtention d'un résultat négatif et à nouveau aux 7e et 28e jours qui suivent le traitement, et à chaque fois que les symptômes réapparaissent.

b. Traitement du paludisme à *P. falciparum*

Les recommandations qui suivent émanent en partie, de la Division de la lutte contre les maladies tropicales de l'OMS (*Vade-mecum pour la prise en charge du paludisme grave et compliqué*. 2e édition Genève : Organisation mondiale de la Santé, 2001). Le lecteur que ce sujet intéresse trouvera dans ce document plus d'information.

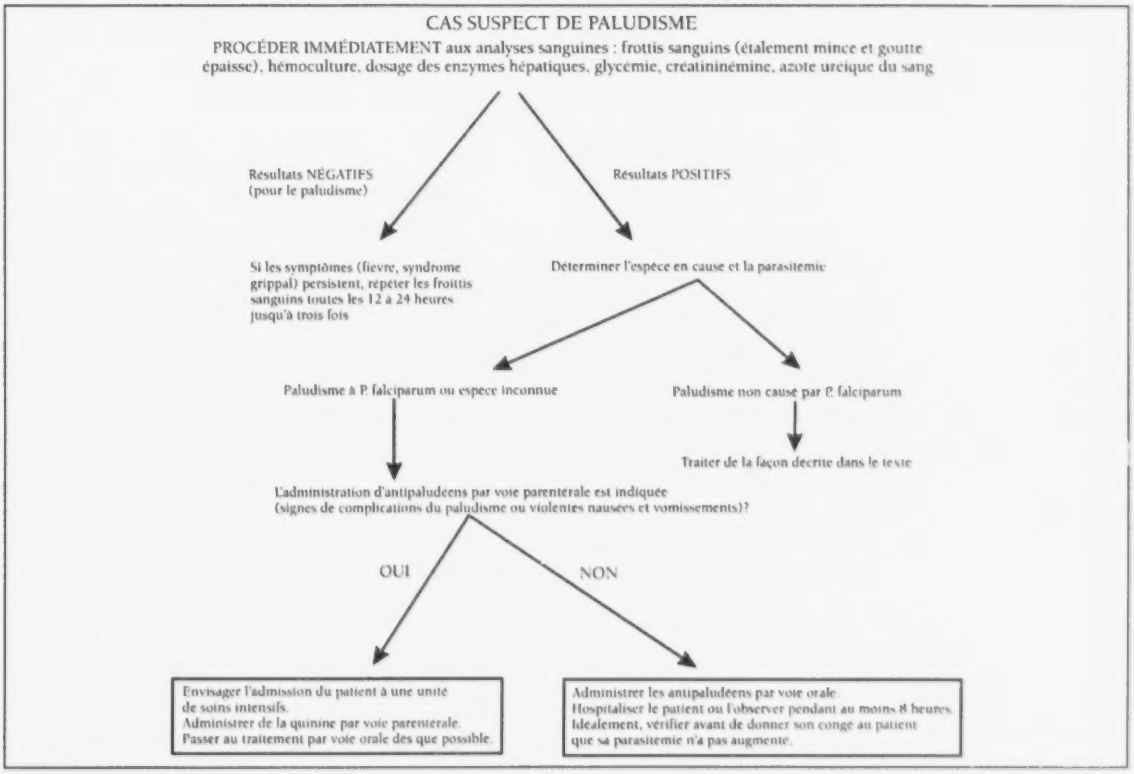
- Une anamnèse détaillée quant aux antécédents géographiques est indispensable à la prise en charge du paludisme. Les infections à *P. falciparum* contractées dans les régions où une pharmacorésistance a été signalée doivent être traitées comme des cas résistants à la chloroquine.
- En règle générale, il faut envisager l'hospitalisation pour tous les patients non immuns atteints de paludisme à *P. falciparum*, grave ou non, pour veiller à ce que les antipaludéens soient bien tolérés et pour déceler toute complication ou échec précoce du traitement. Si on ne prévoit pas l'hospitalisation, il faut toujours observer la prise de la première dose du médicament pour s'assurer qu'elle est bien tolérée avant de laisser le malade quitter le service d'urgence. Il faut également remettre au malade d'autres doses du médicament ou l'adresser à une pharmacie qui pourra lui remettre les médicaments prescrits.
- La figure 3 présente un algorithme pour la prise en charge du paludisme.

Paludisme grave à P. falciparum

Le taux de létalité des infections graves à *P. falciparum*, selon les critères énoncés dans le tableau 5, peut atteindre et même dépasser les 20 %. Les patients doivent être hospitalisés sur-le-champ, et un traitement médical intensif doit être mis en route de toute urgence. Ces patients risquent de présenter tous les problèmes décrits dans le tableau 5 de même que d'autres séquelles, dont des déficits neurologiques permanents ou une insuffisance rénale chronique; ils risquent également de mourir.

Tous les patients atteints d'infection grave à *P. falciparum* et ceux qui ne tolèrent pas les médicaments administrés par voie orale doivent recevoir par voie intraveineuse de la quinine, (voir le tableau 7), que l'on peut obtenir 24 heures par jour par l'entremise du Réseau canadien sur le paludisme (pour plus d'information, voir l'annexe VI). On peut également leur administrer de la quinidine par voie parentérale, mais ce traitement n'est pas optimal. Le CCMTMV recommande plutôt la quinine à cause de la cardiotoxicité de la quinidine. Les patients qui reçoivent de la quinidine doivent faire l'objet d'une surveillance électrocardiographique, et il faut réduire la dose en cas d'effets cardiotoxiques (il faut réduire le débit de perfusion si l'intervalle QT corrigé augmente de plus de 25 % par rapport à la valeur de référence). Si on administre de la quinine ou de la quinidine à un patient qui a pris de la méfloquine ou de l'halofantrine au cours des 2 semaines précédentes, on risque de

Figure 3
Algorithme pour la prise en charge du paludisme



provoquer une arythmie cardiaque d'origine médicamenteuse; il faut donc exercer une surveillance électrocardiographique.

De nombreux traitements d'appoint ont été proposés pour la prise en charge du paludisme grave, mais peu d'entre eux ont démontré objectivement leur capacité d'améliorer l'issue de la maladie. Seul l'usage d'antipyrétiques (acétaminophène) et d'anticonvulsivants (phénobarbitol prophylactique) a été suffisamment étudié pour qu'on puisse le recommander. L'usage de stéroïdes pour traiter l'accès grave ou le paludisme cérébral est associé à des issues plus défavorables et doit donc être évité (E I – recommandation fondée sur des preuves médicales, voir l'annexe II). Dans les cas d'infection compliquée à *P. falciparum* (voir le tableau 5) ou d'hyperparasitémie (≥ 10 %), l'exsanguino-transfusion a été utilisée à titre expérimental pour tenter de sauver la vie des patients. Lorsqu'on traite un patient atteint de paludisme à *P. falciparum* grave ou compliqué, il est fortement recommandé de consulter un spécialiste des maladies infectieuses ou des maladies tropicales (voir la liste des personnes-ressources à l'annexe VI).

Paludisme à P. falciparum *sans complications*

Les cas de paludisme à *P. falciparum* sans complications peuvent devenir graves dans les 12 à 24 heures s'ils ne sont pas bien traités et surveillés. Quand on sait avec certitude que l'infection a été contractée dans une région où les souches sont sensibles à la chloroquine, on peut administrer de la chloroquine en monothérapie (voir le tableau 8). S'il est possible ou certain que l'infection a été contractée dans une région où les souches sont pharmacorésistantes (comme dans la plupart des cas de paludisme à *P. falciparum* observés au Canada), il faut administrer une association d'atovaquone-proguanil ou de la quinine en plus d'un deuxième médicament (de préférence la doxycycline). Si la quinine administrée par voie orale est bien tolérée, on peut donner soit en même temps,

soit l'un après l'autre (en commençant par la quinine), la quinine et le deuxième médicament, de la doxycycline ou, chez les patients pour qui celle-ci est contre-indiquée, de la clindamycine. Si le patient ne tolère pas les médicaments administrés par voie orale, il faut administrer la quinine par voie parentérale, selon les modalités décrites dans le tableau 7.

c. Traitement du paludisme dû à des espèces autres que *P. falciparum* (*P. vivax, P. ovale, P. malariae*)

Sauf en Nouvelle-Guinée (Papouasie-Nouvelle-Guinée et Papouasie occidentale [Irian Jaya]), la chloroquine demeure le traitement de choix pour le paludisme causé par des espèces autres que *P. falciparum* (voir le tableau 8). Tout comme dans le cas du paludisme à *P. falciparum*, il faut évaluer la réponse au traitement en répétant les frottis sanguins (étalement mince et goutte épaisse) au 7e et au 28e jour suivant le début de la thérapie et chaque fois que les symptômes réapparaissent. Une remontée de la parasitémie moins de 30 jours après le traitement indique qu'il s'agit d'une infection à *P. vivax* chloroquino-résistant; une récurrence après 30 jours ou plus évoque une résistance à la primaquine.

Les données récentes ont confirmé la présence et la forte prévalence (80 %) du paludisme à *P. vivax* chloroquino-résistant à Irian Jaya (Papouasie occidentale). Des cas sporadiques de paludisme à *P. vivax* chloroquino-résistant ont aussi été signalés

Tableau 7. Chimiothérapie du paludisme à *P. falciparum* grave OU compliqué

REMARQUE : On doit passer à l'administration des médicaments par voie orale dès que possible.

A. Si on a accès à une pompe à perfusion :

Quinine[a] (base) dose d'attaque de 5,8 mg/kg (dichlorhydrate de quinine[b] [sel] 7 mg/kg) administrée par voie intraveineuse à l'aide d'une pompe à perfusion **pendant 30 minutes**, suivie immédiatement de **8,3 mg (base)/kg** (dichlorhydrate de quinine [sel] 10 mg/kg) diluée dans 10 mL/kg de solution isotonique par perfusion intraveineuse pendant 4 heures, avec répétition aux 8 heures (dose d'entretien)[c] jusqu'à ce que le patient puisse avaler, puis quinine en comprimés pour un traitement complet de 3 à 7 jours (7 jours en Asie du Sud-Est).

B. Si on n'a pas accès à une pompe à perfusion :

Quinine[a] (base) dose d'attaque de 16,7 mg/kg, (dichlorhydrate de quinine[b] [sel] 20 mg/kg) administrée par voie intraveineuse **pendant 4 heures**, puis **8,3 mg (base)/kg** (dichlorhydrate de quinine [sel] 10 mg/kg) diluée dans 10 mL/kg de solution isotonique par perfusion intraveineuse pendant 4 heures, avec répétition aux 8 heures (dose d'entretien)[c] jusqu'à ce que le patient puisse avaler, puis quinine en comprimés pour un traitement complet de 3 à 7 jours (7 jours en Asie du Sud-Est).

PLUS (soit en même temps que la quinine, soit tout de suite après)

1. Doxycycline : 100 mg par voie orale deux fois par jour pendant 7 jours; dose pour enfants = 2 mg/kg (maximum de 100 mg) deux fois par jour; contre-indiquée pour les femmes enceintes et celles qui allaitent et pour les enfants de < 8 ans.

OU

2. Atovaquone-proguanil : 4 comprimés une fois par jour pendant 3 jours (voir le tableau pour la posologie pour enfants).

OU

3. Clindamycine : 10 mg/kg (dose d'attaque) par voie intraveineuse, suivie de 5 mg/kg aux 8 heures jusqu'à ce que le sang soit exempt de parasites asexués (Remarque : La clindamycine doit être administrée seulement si le patient ne peut prendre de la doxycycline ou de l'atovoquone-proguanil).

Remarque : On recommande d'administrer de la quinidine par voie parentérale seulement s'il est impossible d'obtenir de la quinine pour administration parentérale. Comme la quinidine entraîne un risque accru d'effets cardiotoxiques, il faut surveiller la fonction cardiaque. On peut obtenir du glucomate de quinidine pour administration parentérale pour un patient par l'entremise du Programme d'accès spécial, Direction des produits thérapeutiques, Édifice des finances, 2e étage, pré Tunney, Ottawa (Ontario) K1A 1B9, Indice de l'adresse 0202C1, (613) 941-2108 (08 h 30-16 h 30 HNE), (613) 941-3061 (après les heures normales), (613) 941-3194 (fax), site Web : www.hc-sc.gc/hpb-dgps/therapeut

[a] Il **ne** faut pas administrer de dose d'attaque si le patient a reçu de la quinine, de la quinidine ou de la méfloquine au cours des 24 heures précédentes.

[b] On peut obtenir du dichlorhydrate de quinine par l'entremise du Réseau canadien sur le paludisme (voir l'annexe VI pour les coordonnées des personnes-ressources).

[c] Passer au traitement oral par la quinine le plus tôt possible. Pour les patients qui ont besoin d'un traitement parentéral pendant plus de 48 heures, réduire la dose d'entretien de quinine du tiers ou de la moitié.

ailleurs (Indonésie, Papouasie-Nouvelle-Guinée, îles Salomon, Myanmar et Guyana). À l'heure actuelle, on ne peut plus compter sur la chloroquine pour la prophylaxie ou le traitement de l'infection à *P. vivax* contractée en Nouvelle-Guinée et on ignore quel est le traitement optimal dans ce cas. Bien qu'elle soit efficace, la quinine doit être souvent administrée pendant une longue période (> de 3 jours) pour guérir les infections à *P. vivax* contractées en Nouvelle-Guinée, et elle est mal tolérée. La méfloquine et l'halofantrine se sont révélées efficaces dans le cadre d'essais cliniques de petite envergure, mais l'innocuité de ces médicaments à des doses thérapeutiques soulève des questions. Des doses standard de chloroquine (25 mg (base)/kg toutes les 72 heures) associées à de fortes doses de primaquine (2,5 mg (base)/kg toutes les 48 heures) ont été proposées pour le traitement des infections à *P. vivax* chloroquino-résistant contractées en Irian Jaya, mais ce traitement a échoué dans les cas où la maladie avait été contractée au Guyana. Il faut consulter un spécialiste des maladies infectieuses ou tropicales au sujet de la prise en charge de ces cas (pour la liste des personnes-ressources, voir l'annexe VI).

P. vivax et *P. ovale* ont un stade hépatique persistant qui est à l'origine des rechutes et qui ne répond qu'au traitement par la primaquine ou des médicaments apparentés. Les rechutes causées par les formes hépatiques persistantes peuvent survenir des mois et même, dans certains cas, jusqu'à 5 ans après l'exposition. Aucun des schémas prophylactiques actuellement recommandés ne permet de prévenir les rechutes causées par ces deux espèces de parasites. Afin de réduire le risque de rechute après le traitement d'une infection symptomatique à *P. vivax* ou *P. ovale*, la primaquine est indiquée comme « traitement radical ».

Il faut exclure la possibilité d'un déficit en G-6-PD avant de donner de la primaquine pour éviter les rechutes. Dans les cas de déficit connu ou soupçonné en G-6-PD, il faut demander l'avis d'un médecin spécialiste, car la primaquine peut provoquer une hémolyse chez ces patients. La primaquine est contre-indiquée pendant la grossesse. Les infections à *P. vivax* ou *P. ovale* survenant durant la grossesse doivent être traitées avec des doses standard de chloroquine (voir le tableau 8). On peut prévenir les rechutes par une prophylaxie hebdomadaire à la chloroquine jusqu'à l'accouchement; par la suite, on peut prescrire sans danger de la primaquine aux mères dont le taux de G-6-PD est normal.

Il n'est pas recommandé d'administrer systématiquement de la primaquine pour prévenir les rechutes chez les voyageurs asymptomatiques à leur retour de voyage (prophylaxie finale). Toutefois, une prophylaxie finale à la primaquine est généralement indiquée pour les personnes ayant eu une exposition prolongée dans des régions impaludées (p. ex., celles qui ont voyagé ou séjourné longtemps à l'étranger; voir la section 5). En prophylaxie finale, la primaquine est administrée après le départ du voyageur de la région impaludée, habituellement pendant ou immédiatement après les 2 dernières semaines de chimioprophylaxie (voir les recommandations concernant la posologie dans la section 3 et le tableau 8).

De nombreux isolats de *P. vivax* présentant une sensibilité réduite à la primaquine ont été observés en Asie du Sud-Est et, en particulier, en Papouasie-Nouvelle-Guinée et en Irian Jaya. Récemment, des cas d'échec du traitement radical à la primaquine ont été signalés en Thaïlande et en Somalie. La dose recommandée de primaquine pour prévenir les rechutes a donc été augmentée à 30 mg (0,5 mg/kg) par jour pendant 14 jours.

En cas de rechute du paludisme à *P. vivax* après un traitement à la primaquine, il y a lieu d'envisager deux options : 1) traiter l'accès aigu de paludisme à *P. vivax* (voir le tableau 8) et 2) prévenir d'autres rechutes en doublant la dose standard de primaquine, c.-à-d. en la portant à 30 mg (0,5 mg/kg par jour) de primaquine (base) tous les jours pendant 14 jours (B I – recommandation fondée sur des preuves médicales).

La présence de *P. malariae* peut persister dans le sang pendant de nombreuses années, mais elle ne met pas la vie en danger et est facile à éliminer par un cycle standard de traitement par la chloroquine (voir le tableau 8).

9. MÉDICAMENTS POUR LA PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT DU PALUDISME

Il faut rappeler aux voyageurs que les antipaludéens, comme tout autre médicament, peuvent causer des effets indésirables. Ils doivent donc être prescrits après une évaluation individuelle du risque (selon les modalités décrites dans la section 2) de manière à ce que seuls les voyageurs véritablement exposés au risque d'une infection palustre reçoivent la chimioprophylaxie. La chimioprophylaxie doit s'accompagner de la prise des mesures de protection individuelle nécessaires pour prévenir les piqûres de moustiques (voir la section 2). Dans la plupart des cas, la chimioprophylaxie antipaludéenne n'entraîne pas d'effets indésirables, ou seulement des réactions mineures, qu'on peut atténuer à en respectant scrupuleusement la posologie prescrite, les précautions recommandées et les contre-indications.

Le présent chapitre décrit les médicaments (par ordre alphabétique) utilisés pour la prévention (chimioprophylaxie) et le traitement du paludisme. La liste présentée n'est pas exhaustive. Il faut se rappeler que les recommandations sur l'utilisation des produits sont sujettes à changement. Par conséquent, les professionnels de la santé devraient consulter les sources d'information à jour, notamment les monographies récentes, pour se tenir au fait des nouvelles données, particulièrement en ce qui concerne la compatibilité de divers médicaments, leurs effets indésirables, les contre-indications et les précautions qui s'imposent. Les sections 3 et 8 présentent les recommandations relatives à l'utilisation de ces médicaments pour la prophylaxie et le traitement du paludisme, respectivement. Le tableau 8 résume l'information pertinente, notamment la posologie des antipaludéens couramment utilisés au Canada.

La figure 4 illustre le cycle de vie du parasite qui est à l'origine du paludisme en indiquant les stades où agissent les antipaludéens recommandés à des fins prophylactiques.

ATOVAQUONE-PROGUANIL (ATQ-PG)

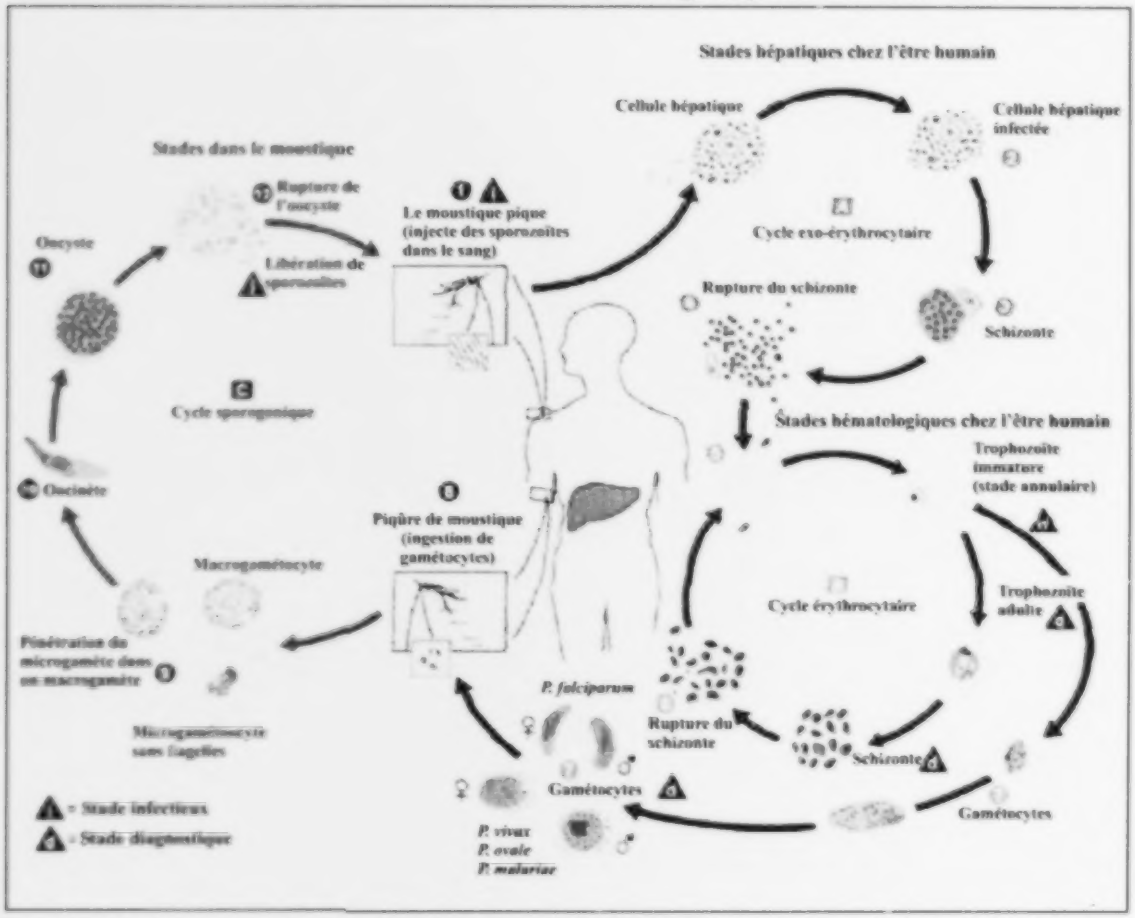
Nom commercial : Malarone®. Homologué au Canada pour la chimioprophylaxie du paludisme chez les adultes pesant plus de 40 kg et pour le traitement du paludisme non compliqué chez les adultes et les enfants.

Mode d'action : L'atovaquone-proguanil est une association fixe de 250 mg d'atovaquone et de 100 mg de proguanil, par comprimé. Ces deux substances ont un effet synergique, l'atovaquone inhibant les mitochondries du parasite et le proguanil, de même que son métabolique actif, le cycloguanil, inhibant la synthèse du folate du parasite par ses effets sur la dihydrofolate réductase. L'association atovaquone-proguanil est efficace tant qu'agent prophylactique causal (agissant au stade hépatique) et suppresseur (agissant au stade sanguin). Elle doit être prise tous les jours. Comme il s'agit d'une prophylaxie causale, on peut cesser de prendre l'association atovaquone-proguanil une semaine après le départ de la région impaludée.

Indications et efficacité : Pour la chimioprophylaxie du paludisme, l'association atovaquone-proguanil a une efficacité équivalente (c.-à-d. > 95 %) à celle de la doxycycline et de la méfloquine contre le paludisme à *P. falciparum* chloroquino-résistant (A I – recommandation fondée sur des preuves médicales); elle est également efficace contre cette maladie le long des frontières de la Thaïlande, où des cas de résistance à la chloroquine et à la méfloquine ont été signalés.

Dans des essais cliniques portant sur le traitement du paludisme aigu non compliqué à *P. falciparum*, effectués dans le Sud-Est de l'Asie, en Amérique du Sud et en Afrique, l'efficacité de l'association atovaquone-proguanil (administrée une fois par jour pendant 3 jours) dépassait les 95 %. De plus, on a publié des rapports de cas documentés où cette association médicamenteuse s'est avérée efficace pour

Figure 4. Cycle de vie du parasite du paludisme et principaux sièges d'activité des médicaments (d'après l'information figurant sur le site Internet DPDx des Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis : http ://www.dpd.cdc.gov/dpdx/html.Malaria.htm)



Le cycle de vie du parasite à l'origine du paludisme se déroule dans deux hôtes. En piquant, l'anophèle femelle infecté par le paludisme inocule des sporozoïtes dans l'hôte humain❶. Les sporozoïtes infectent les cellules hépatiques❷ et, à maturité, deviennent des schizontes❸, qui éclatent et libèrent des mérozoïtes❹. (Fait à signaler, chez *P. vivax et P. ovale*, une forme quiescente du parasite [hypnozoïte] peut persister dans le foie et causer des rechutes en infestant le sang des semaines ou même des années plus tard.) Après cette première réplication dans le foie (schizogonie exo-érythrocytaire), les parasites se multiplient de façon asexuée dans les érythrocytes (schizogonie érythrocytaire). Les mérozoïtes infestent les hématies❺. Les trophozoïtes de forme annulaire deviennent des schizontes, qui éclatent et libèrent des mérozoïtes❻. Certains parasites prennent des formes sexuées différenciées pendant le stade érythrocytaire (gamétocytes)❼. Les parasites au stade érythrocytaire provoquent les manifestations cliniques de la maladie.

traiter des cas de paludisme multirésistant qui n'avaient pas répondu à d'autres traitements (AI – recommandation fondée sur des preuves médicales, voir l'annexe II). Par conséquent, l'association atovaquone-proguanil est un traitement efficace et bien toléré qui est considéré comme le traitement de première intention du paludisme à *P. falciparum* non compliqué, y compris du paludisme à *P. falciparum* multirésistant (A I – recommandation fondée sur des preuves médicales).

Il n'y a pas de données suffisantes pour que l'on puisse recommander l'association atovaquone-proguanil pour le traitement courant du paludisme attribuable à d'autres espèces que *P. falciparum*, bien que certaines données limitées indiquent qu'elle est efficace contre le paludisme à *P. vivax* (C – recommandation fondée sur des preuves médicales).

On considère désormais l'association atovaquone-proguanil comme l'agent de chimioprophylaxie de première intention pour les voyageurs qui se rendent dans des régions où sévit le paludisme à *P. falciparum* multirésistant (sous réserve des contre-indications et des précautions prévues) (A I – recommandation fondée sur des preuves médicales).

Effets indésirables, contre-indications et précautions : Comparativement à d'autres traitements anti-paludéens standard, l'association atovaquone-proguanil a un excellent profil d'innocuité et de tolérabilité pour la chimioprophylaxie. Pendant le traitement, les effets indésirables les plus fréquents sont d'ordre digestif : de 8 % à 15 % environ des adultes et des enfants ont des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales ou de la diarrhée; de 5 % à 10 % présentent une élévation asymptomatique et transitoire des taux de transaminases et d'amylase. Il est rare que des effets indésirables graves comme des convulsions ou des éruptions cutanées soient associés à la prise d'atovaquone-proguanil. L'atovaquone a été associée à de la fièvre et à des éruptions cutanées chez des patients porteurs du VIH, qui ont dû interrompre le traitement; elle a des effets tératogènes démontrés chez le lapin mais non chez le rat (médicament classé dans la catégorie C par la Food and Drug Administration). Le proguanil est bien toléré, bien que les cas d'aphtes ne soient pas rares; cependant, ils ne sont habituellement pas assez graves pour nécessiter l'interruption du traitement.

La grossesse, l'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min) et l'hypersensibilité à l'un ou l'autre des médicaments qui composent l'association sont les seules contre-indications à l'administration d'atovaquone-proguanil.

AZITHROMYCINE

Nom commercial : Zithromax[MC]

Mode d'action : L'azithromycine est un antibiotique de la famille des macrolides qui inhibe la synthèse des protéines du parasite.

Indications et efficacité : L'azithromycine ne s'est pas révélée très efficace pour prévenir le paludisme (AII – recommandation fondée sur des preuves médicales). Les études réalisées jusqu'à maintenant étaient de petite envergure et laissent croire que l'azithromycine est moins efficace que l'association atovaquone-proguanil, la doxycycline, la méfloquine ou la primaquine. L'azithromycine, qui doit être prise chaque jour, ne doit être envisagée pour la chimioprophylaxie que chez certaines clientèles très précises.

À l'heure actuelle, les données sont insuffisantes pour que l'on puisse recommander l'azithromycine comme antipaludéen de remplacement, sauf dans les cas où d'autres médicaments plus efficaces et plus sûrs sont contre-indiqués ou impossibles à obtenir (CI – recommandation fondée sur des preuves médicales).

Effets indésirables, contre-indications et précautions : L'azithromycine est considérée comme sans danger chez les femmes enceintes et chez les enfants; elle existe sous forme de suspension. Cependant, étant donné les effets graves du paludisme pendant la grossesse, on ne recommande habituellement pas cet antipaludéen sous-optimal.

CHLOROQUINE

Nom commercial : Aralen®

Mode d'action : La chloroquine est une 4-aminoquinoline synthétique qui agit contre le parasite au stade intra-érythrocitaire. Elle entrave la digestion de l'hémoglobine dans les globules rouges et entraîne la formation d'un métabolite toxique dans la vacuole alimentaire du parasite.

Indications et efficacité : Prise une fois par semaine, la chloroquine est efficace pour prévenir et traiter le paludisme chez les voyageurs qui se rendent dans les régions où le paludisme est sensible à la chloroquine (A I – recommandation fondée sur des preuves médicales). Elle reste le médicament de choix pour la chimioprophylaxie antipaludique chez les voyageurs qui se rendent dans des régions où le paludisme est chloroquino-sensible. C'est également le médicament de choix pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* chloroquino-sensible, du paludisme à *P. vivax* chloroquino-sensible et des infections causées par *P. ovale* et *P. malariae*. La chloroquine convient aux gens de tout âge et aux femmes enceintes. Elle est excrétée en quantité insuffisante dans le lait maternel pour protéger le nourrisson. C'est pourquoi il faut donner de la chloroquine aux bébés allaités au sein (en ajustant la dose en fonction du poids de l'enfant; voir le tableau 8). Comme les surdoses sont souvent fatales, il faut respecter rigoureusement la posologie recommandée pour les enfants et garder les médicaments hors de portée des enfants.

En Afrique subsaharienne, l'administration hebdomadaire de chloroquine, alliée à la prise quotidienne de proguanil est environ 60 % plus efficace que la prise hebdomadaire de chloroquine à elle seule, mais beaucoup moins efficace que l'association atovaquone-proguanil, la doxycycline ou la méfloquine (A I – recommandation fondée sur des preuves médicales). Ce traitement **n'est pas** systémati- quement recommandé pour les voyageurs canadiens.

Effets indésirables, contre-indications et précautions : La chloroquine est généralement bien tolérée, malgré son goût amer. En prenant ce médicament avec des aliments, on peut réduire la fréquence d'autres effets indésirables comme les nausées et les céphalées. Les personnes de race noire peuvent éprouver un prurit généralisé, qui ne dénote pas cependant une allergie au médicament. Au début du traitement, on peut avoir la vue brouillée, mais cet effet est passager et ne justifie pas l'interruption du traitement. Des effets toxiques pour la rétine peuvent survenir après la prise quotidienne de chloroquine (> 100 g de dose totale) pendant une longue période, lorsque ce médicament est utilisé pour traiter d'autres maladies; ils sont extrêmement rares lorsque la chloroquine est prise une fois par semaine à titre chimioprophylactique. La chloroquine peut aggraver le psoriasis et, dans certains cas isolés, elle a été associée à des convulsions et à des épisodes de psychose. Par conséquent, il ne faut pas donner de chloroquine aux personnes qui ont des antécédents d'épilepsie ou de psoriasis généralisé (C III – recommandation fondée sur des preuves médicales). L'utilisation concomitante de chloroquine entrave la réponse anticorps au vaccin antirabique sur cellules diploïdes humaines inoculé par voie intradermique.

CLINDAMYCINE

Nom commercial : Dalacin C®

Mode d'action : La clindamycine est un antibiotique qui inhibe la synthèse des protéines du parasite.

Indications et efficacité : La clindamycine n'est indiquée pour le traitement du paludisme que dans certaines circonstances restreintes. Bien qu'elle soit moins efficace que la doxycycline ou que l'association atovaquone-proguanil, la clindamycine est utilisée en association avec la quinine chez les patients incapables de tolérer les agents de première intention ou pour qui ces médicaments sont contre-indiqués (p. ex., les femmes enceintes et les jeunes enfants).

Effets indésirables, contre-indications et précautions : La diarrhée et les éruptions cutanées sont les effets indésirables les plus fréquents de la clindamycine. On a signalé des cas de maladies associées à *Clostridium difficile*, y compris de colite pseudo-membraneuse.

DOXYCYCLINE

Nom commercial : Vibra-Tabs[MC]

Mode d'action : La doxycycline est un antibiotique qui inhibe la synthèse des protéines du parasite.

Indications et efficacité : La doxycycline est efficace pour la prévention et le traitement du paludisme à *P. falciparum* chloroquino-résistant. Elle a une efficacité équivalente à celle de l'association atovaquone-proguanil et de la méfloquine pour la prévention du paludisme à *P. falciparum* chloroquino-résistant (A I – recommandation fondée sur des preuves médicales). La doxycycline est un agent chimioprophylactique efficace contre le paludisme à *P. falciparum*, qu'il soit sensible ou résistant à la méfloquine (A I – recommandation fondée sur des preuves médicales). Cependant, pour être efficace, il doit être pris CHAQUE JOUR. La principale raison de l'échec du traitement à la doxycycline est le non-respect de cette règle.

Effets indésirables, contre-indications et précautions : La doxcycycline peut causer des troubles digestifs et, dans de rares cas, des ulcères de l'œsophage. Ces effets sont moins susceptibles de survenir si on prend le médicament avec des aliments et avec une grande quantité de liquide. Il ne faut pas le prendre en même temps que du Pepto-Bismol® ou des antiacides. La doxycycline entraînant une photosensibilité, elle peut rendre la peau plus vulnérable aux coups de soleil; l'application d'un écran solaire qui bloque les rayons ultraviolets peut atténuer ce problème. La doxycycline peut aussi accroître le risque de candidose vaginale. Bien que les tétracyclines et d'autres antibiotiques aient été incriminés pour des cas d'échec de la contraception, une étude cas-témoins récente n'a pas mise en évidence de telle association. L'utilisation concomitante de doxycycline et de barbituriques, de carbamazapine, ou de phénytoïne peut réduire de 50 % la concentration sérique de doxycycline, par suite de l'induction de l'activité enzymatique microsomale et de la réduction conséquente de la demi-vie de la doxycycline. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie de la doxycycline, en prescrivant soit deux doses de 100 mg par jour, soit une dose unique de 200 mg par jour.

La doxycycline est **contre-indiquée** chez la femme enceinte, chez la femme qui allaite et chez les enfants de moins de 8 ans. Bien que l'innocuité de la doxycycline à long terme (> 3 mois) n'ait pas été établie, des dérivés de la tétracycline sont utilisés depuis des années, à plus faibles doses, pour traiter des affections cutanées.

MÉFLOQUINE

Nom commercial : Lariam®

Mode d'action : La méfloquine est un quinoline-méthanol. C'est un médicament lipophyle qui agit sur les stades intra-érythrocytaires asexués du parasite, entraînant la dégradation de l'hémozoïne dans la vacuole alimentaire.

Indications et efficacité : La méfloquine est un agent efficace de chimioprophylaxie et de traitement du paludisme à *P. falciparum* pharmacorésistant. Au Canada, elle n'est systématiquement recommandée **QUE** pour la chimioprophylaxie en raison du taux élevé d'effets indésirables qu'elle entraîne à des doses thérapeutiques. La méfloquine est un des médicaments de choix, avec l'association atovaquone-proguanil et la doxycycline, pour la prévention du paludisme chez les voyageurs qui se rendent dans des régions de paludisme chloroquino-résistant (A I – recommandation fondée sur des preuves médicales).

Rien n'indique que les métabolites toxiques de la méfloquine s'accumulent. L'administration de méfloquine pendant de longues périodes (> 1 an) aux membres du Corps des volontaires de la paix en Afrique n'a pas été associée à d'autres effets indésirables. On recommande donc **DE NE PAS** limiter arbitrairement la durée d'utilisation de la méfloquine chez les sujets qui tolèrent bien ce médicament et qui risquent de contracter le paludisme (B II – recommandation fondée sur des preuves médicales).

Pour les voyageurs susceptibles d'être exposés immédiatement à un risque élevé de paludisme à *P. falciparum* pharmacorésistant, on peut envisager l'administration d'une dose d'attaque de méfloquine. D'après plusieurs essais cliniques, la prise d'une dose de méfloquine chaque jour pendant 3 jours avant le départ, suivie par la prise d'une dose hebdomadaire,

est un moyen bien toléré et efficace d'obtenir rapidement des concentrations sanguines thérapeutiques (l'état d'équilibre est atteint en 4 jours, comparativement à de 7 à 9 semaines si on administre le traitement standard, c.-à-d. une dose hebdomadaire de méfloquine) (A I – recommandation fondée sur des preuves médicales). Dans le cadre d'études cas-témoins, seulement de 1 % à 2 % des sujets ayant reçu une dose d'attaque ont cessé de prendre la méfloquine, et la plupart l'ont fait au cours de la première semaine. L'administration d'une dose d'attaque permet par ailleurs de voir si le médicament est bien toléré avant le départ du sujet, et par le fait même de prescrire un autre médicament au besoin. Si le temps le permet, on peut également amorcer le traitement par la méfloquine jusqu'à 3 semaines avant le départ afin de voir s'il est bien toléré et d'obtenir des concentrations sanguines plus élevées avant l'arrivée du voyageur dans la zone impaludée.

Effets indésirables : La méfloquine est généralement bien tolérée lorsqu'elle est administrée à titre prophylactique. De 20 % à 30 % environ des voyageurs éprouvent des effets indésirables causés soit par la méfloquine, soit par la chloroquine; dans la plupart des cas, ces effets sont bénins et disparaissent d'eux-mêmes. Les effets mineurs les plus fréquents chez les sujets prenant de la méfloquine sont des nausées, des rêves anormaux, des étourdissements, des sautes d'humeur, de l'insomnie, des céphalées et de la diarrhée. Dans environ de 1 % à 4 % des cas, la chimioprophylaxie doit être interrompue en raison des effets indésirables; ce taux ne diffère pas sensiblement de celui qui est associé à d'autres schémas chimioprophylactiques. Plus de 13 millions de voyageurs ont pris de la méfloquine à titre prophylactique, et les réactions graves (convulsions, épisodes de psychose) à ce médicament sont rares (variant de 1 cas pour 10 000 à 1 cas pour 13 000). La grande majorité des sujets (de 95 % à 99 %) n'ont éprouvé aucun effet indésirable, ou n'ont eu que des effets bénins et passagers. À l'occasion, certains voyageurs (particulièrement, les femmes) ont une réaction neuropsychologique peu grave mais incommodante (p. ex., anxiété, sautes d'humeur) à la méfloquine (1 cas pour 250 à 500 utilisateurs), si bien qu'il faut changer de médicament. Ces réactions sont presque toujours réversibles. Dans certains cas, les effets neuropsychologiques ont persisté longtemps après la cessation du traitement par la méfloquine. On a signalé des cas isolés de suicide ou d'idées suicidaires, mais le rapport avec le médicament n'a pas été confirmé.

Au moment de prescrire de la méfloquine à titre prophylactique, il faut informer le patient que, s'il éprouve des symptômes comme de l'anxiété aiguë, de la dépression, de l'agitation ou de la confusion, ce pourraient être les signes prodromiques d'effets indésirables plus graves. Le patient doit les signaler immédiatement et cesser de prendre de la méfloquine; le médecin doit prescrire un autre médicament.

Le CCMTMV ne recommande pas systématiquement la méfloquine pour le traitement du paludisme, parce qu'il est moins bien toléré à des doses thérapeutiques (25 mg (base)/kg). Les réactions neuropsychiatriques graves à ce médicament seraient de 10 à 60 fois plus fréquentes chez les personnes qui reçoivent des doses thérapeutiques de méfloquine, survenant dans 1 cas sur 215 à 1 cas sur 1 700.

Contre-indications : Hypersensibilité connue ou antécédents de réaction grave à la méfloquine; antécédents de troubles mentaux graves (p. ex., psychose, dépression sévère, trouble de l'anxiété généralisée, schizophrénie ou autres troubles mentales majeurs) ou de troubles convulsifs.

Précautions : La méfloquine doit être administrée avec précaution chez les enfants pesant moins de 5 kg, de même que chez les personnes qui exercent des professions nécessitant une coordination fine ou des activités dans lesquelles le vertige comporte des risques mortels, par exemple piloter un avion. Il faut également être prudent au moment de prescrire l'utilisation concomitante de chloroquine et de médicaments semblables à la quinine (il ne faut pas utiliser en même temps l'halofantrine et la méfloquine, voir la section 9). La prudence s'impose également lorsqu'on administre ce médicament à des sujets ayant des anomalies de la conduction cardiaque ou une arythmie, et aux femmes enceintes pendant le premier trimestre de la grossesse

Des réserves ont été exprimées à propos de l'administration concomitante de méfloquine et d'agents dont on sait qu'ils altèrent la conduction cardiaque, notamment les bêta-bloquants, les inhibiteurs calciques, les phénothiazines, les antihistaminiques non sédatifs et les antidépresseurs tricycliques. Cependant, ces inquiétudes demeurent théoriques et l'utilisation concomitante de ces agents n'est pas contre-indiquée. D'après un examen récent des données disponibles, on peut prescrire de la méfloquine aux personnes qui prennent déjà des bêta-bloquants, pourvu qu'elles ne présentent pas d'arythmie cardiaque.

La quantité de méfloquine excrétée dans le lait maternel ne suffit pas à protéger le nourrisson. Même si le feuillet qui accompagne le médicament recommande de ne pas administrer de méfloquine aux enfants qui pèsent moins de 5 kg, il faut envisager d'en donner aux enfants fortement exposés au risque de contracter le paludisme à *P. falciparum* résistant à la chloroquine. Il n'existe pas de données pharmacocinétiques sur lesquelles se fonder pour recommander la dose appropriée pour des enfants pesant moins de 15 kg. L'OMS a proposé pour la chimiosuppression une dose hebdomadaire de 5 mg (base)/kg pour les enfants pesant plus de 5 kg.

PRIMAQUINE

Nom commercial : Primaquine (phosphate de primaquine)

Mode d'action : La primaquine est une 8-aminoquinoline antipaludéenne qui agit contre la plasmodie à plusieurs stades de son cycle de vie. Bien qu'elle soit utilisée depuis plus de 50 ans, son mode d'action n'est pas parfaitement élucidé. Cependant, elle agit contre le parasite au stade hépatique (effet causal), prévenant ainsi l'établissement d'une infection; elle agit également contre les hypnozoïtes dans le foie, ce qui prévient des rechutes dans le cas des infections établies causées par *P. vivax* et *P. ovale*. Elle agit contre tous les stades sanguins et contre les gamètes, ce qui prévient la transmission.

Indications et efficacité : De plus en plus de données permettent de croire que la primaquine est un agent chimiosuppresseur efficace contre le paludisme à *P. falciparum* (A I – recommandation fondée sur des preuves médicales). Des études récentes ont mis en évidence l'efficacité de cet antipaludéen chez des sujets semi-immuns et non immuns, bien qu'il existe peu de données sur les voyageurs et sur différentes régions géographiques. Administré à raison de 0,5 mg/kg (base) par jour (dose de 30 mg (base) par jour pour les adultes) pendant 11 à 50 semaines, la primaquine assure une protection efficace dans 85 % à 95 % des cas contre les infections à *P. falciparum* et à *P. vivax*. Elle est mieux tolérée que d'autres agents chimioprophylactiques courants chez les sujets qui n'ont pas de déficit en G-6-PD. Comme elle exerce un effet causal, on peut cesser de prendre la primaquine une semaine après avoir quitté la région impaludée. Dans tous les cas, il faut vérifier si le voyageur a un déficit en G-6-PD avant de prescrire de la primaquine, ce qui complique considérablement l'utilisation de cet antipaludéen.

Les parasites *P. vivax et P. ovale* peuvent persister dans le foie et causer des rechutes 5 ans après la cessation de la chimioprophylaxie courante. Comme on trouve dans la plupart des régions impaludées du monde (à l'exception d'Haïti et de la République dominicaine) au moins une espèce de plasmodie qui provoque des rechutes du paludisme, les voyageurs qui se rendent dans ces régions courent un certain risque de contracter le paludisme à *P. vivax* ou à *P. ovale*, bien qu'il soit difficile d'évaluer le risque réel dans chaque cas. La primaquine réduit le risque de rechute en agissant contre les stades hépatiques de *P. vivax* et *P. ovale*. On prescrit la primaquine en prophylaxie finale une fois que le voyageur a quitté la zone impaludée, généralement pendant ou après les 2 dernières semaines de la chimioprophylaxie. Un traitement prophylactique final par la primaquine n'est généralement indiqué que pour les personnes ayant séjourné longtemps dans des régions de forte endémicité.

Aucun des autres traitements de chimioprophylaxie actuellement recommandés ne peut prévenir les rechutes attribuables à *P. vivax* et à *P. ovale*. Pour réduire le risque de rechute après le traitement d'une infection symptomatique causée par *P. vivax* ou *P. ovale*, la primaquine est indiquée pour assurer une

« guérison radicale ». Dans ce cas, il faut commencer à administrer la primaquine une fois que le traitement par la chloroquine est terminé et que les accès fébriles aigus sont passés (environ 1 à 2 semaines).

Il y a des cas bien documentés d'isolats de *P. vivax* présentant une sensibilité diminuée à la primaquine dans le Sud-Est de l'Asie et en particulier, en Papouasie–Nouvelle-Guinée et en Irian Jaya. Récemment, des cas d'échec du traitement radical à la primaquine ont été signalés en Thaïlande et en Somalie. À la suite d'une augmentation du nombre de cas de résistance à la primaquine signalés, la dose standard de 0,25 mg/kg a été augmentée à 30 mg (0,5 mg/kg par jour) de primaquine (base) une fois par jour pendant 14 jours (B I – recommandation fondée sur des preuves médicales).

Bien qu'elle ne soit pas un agent chimioprophylactique de première intention, la primaquine peut être considérée comme un médicament de remplacement pour la chimioprophylaxie du paludisme (sous réserve des contre-indications et des précautions signalées) pour les sujets qui ne présentent pas de déficit en G-6-PD, quand d'autres traitements sont soit inappropriés, soit contre-indiqués (AI – recommandation fondée sur des preuves médicales).

Effets indésirables, contre-indications et précautions : La primaquine est généralement bien tolérée, mais elle peut causer des nausées et des douleurs abdominales, qu'on peut atténuer en prenant le médicament avec des aliments. Fait plus important, la primaquine peut provoquer une anémie hémolytique induite par les oxydants et accompagnée de méthémoglobinémie, particulièrement chez les sujets qui présentent un déficit en G-6-PD, plus fréquent chez les sujets d'ascendance méditerranéenne, africaine et asiatique. Par ailleurs, les sujets qui prennent plus de 15 mg (base)/jour courent un plus grand risque d'hémolyse. Par conséquent, le dosage de la G-6-PD s'impose chez TOUS les sujets avant la mise en route d'un traitement par la primaquine.

La primaquine est contre-indiquée chez les patients qui présentent un déficit grave en G-6-PD. Dans des cas de déficit léger, la primaquine a été administrée sans danger et à plus faible dose dans le cadre d'un traitement radical visant à prévenir les rechutes du paludisme à *P. vivax* et à *P. ovale* (0,8 mg [base]/kg par semaine; dose pour adultes de 45 mg [base] une fois par semaine pendant 8 semaines). Cependant, cette dose réduite est insuffisante pour la chimioprophylaxie. On a observé des taux moyens de méthémoglobine (5,8 %) inférieurs au seuil de toxicité (> 10 %) chez des enfants et des hommes n'ayant pas de déficit en G-6-PD, qui avaient pris des doses prophylactiques de primaquine (0,5 mg [base]/kg par jour). Il faut demander aux patients de cesser de prendre le médicament en présence d'un ictère ou d'une urine anormalement foncée ou brune.

La primaquine est contre-indiquée chez la femme enceinte. Si des infections à *P. vivax* ou *P. ovale* surviennent pendant la grossesse, il faut prescrire des doses standard de chloroquine (voir le tableau 8). Pour prévenir les rechutes, on prescrira une chimioprophylaxie par la chloroquine jusqu'à l'accouchement, après quoi les femmes ayant un taux normal de G-6-PD pourront prendre de la primaquine sans danger.

QUININE ET QUINIDINE

Mode d'action : Ces antipaludéens qui contiennent de la quinoline sont des dérivés alcaloïdes de la cinchone qui agissent sur le parasite du paludisme au stade asexué intra-érythrocytaire.

Indications et efficacité : La quinine et la quinidine ne sont indiquées que pour le traitement du paludisme. Il ne faut pas prescrire la quinine (ni la quinidine) en monothérapie; il importe de prescrire de façon concomitante un deuxième médicament comme la doxycycline (voir la section 8).

L'administration de la quinine par voie orale (et d'un deuxième agent) est indiquée pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* non compliqué et en tant que traitement dégressif (avec un deuxième agent) après l'administration parentérale de médicaments pour traiter le paludisme compliqué. On administre souvent de la quinidine par voie orale dans ce but aux enfants, parce qu'elle est plus facile à utiliser en suspension.

La quinine est le médicament de choix pour le traitement parenteral du paludisme grave ou

compliqué (voir les critères de l'OMS au tableau 4), étant donné les effets cardiotoxiques importants associés à l'administration parentérale de la quinidine et la nécessité d'une surveillance cardiaque.

Effets indésirables, contre-indications et précautions : La quinine et la quinidine ont souvent des effets indésirables mineurs, entre autres les suivants : cinchonisme (acouphènes, nausées, céphalées, vue brouillée), hypoglycémie, nausées et vomissements. Des cas d'hypersensibilité et de surdité nerveuse ont été signalés à l'occasion. L'administration de la quinidine par voie parentérale peut allonger l'intervalle QTc et nécessite par conséquent une surveillance électrocardiographique.

AUTRES MÉDICAMENTS QUI NE SONT PAS VENDUS OU COURAMMENT RECOMMANDÉS AU CANADA (PAR ORDRE ALPHABÉTIQUE)

Il importe que les voyageurs et les professionnels de la santé sachent que, dans les pays où le paludisme est endémique, la prise en charge de cette maladie peut différer sensiblement de son traitement au Canada. Dans les pays impaludés, il peut exister un nombre limité de médicaments efficaces pour le traitement du paludisme; certains des médicaments utilisés peuvent même être inefficaces chez les voyageurs non immuns ou être associés à une issue défavorable inacceptable. De surcroît, la piètre qualité des soins de santé dans certains de ces pays pourraient exposer les voyageurs au risque de contracter d'autres maladies infectieuses.

AMODIAQUINE : Cette 4-aminoquinoline a été le premier médicament de remplacement pour la chloroquine. Malheureusement, une résistance à ce médicament s'est développée tout comme dans le cas de la chloroquine.

ARTÉMISININE ET DÉRIVÉS : Il s'agit d'antipaludéens naturels contenant de l'endopéroxide qui sont fabriqués à partir d'armoise annuelle (*Artemisia annua*). Ces substances sont utilisées dans beaucoup de régions du monde pour traiter le paludisme. Les dérivés de l'artémésinine (qinghaosu), dont l'artésunate, l'artéméther, l'arteether et la dihydroartésinine, sont vendus sous forme de préparations pour administration orale, parentérale et rectale (suppositoires). Dans l'organisme, ils se transforment en un métabolite biologiquement actif, la dihydroartémésinine, et ont un effet destructeur sur les jeunes parasites, de forme annulaire, ce qui diminue le nombre de formes parasitaires tardives qui peuvent obstruer le système microvasculaire de l'hôte.

Les préparations à base d'artémisinine n'ont été étudiées et utilisées qu'à des fins de traitement. Elles **ne sont pas** recommandées pour la prophylaxie, parce que leur demi-vie est brève. Pour le traitement du paludisme grave et compliqué, tous ces composés sont au moins aussi efficaces que la quinine. Le qinghaosu et ses dérivés accélèrent l'élimination des parasites (de 32 % en moyenne) et de la fièvre (de 17 % en moyenne) plus que tout autre antipaludéen. Il n'a pas encore été démontré, toutefois, que l'action antiparasitaire accélérée des composées du qinghaosu réduit plus que la quinine la mortalité associée au paludisme.

Les dérivés de l'artémisinine agissent rapidement contre les souches pharmacorésistantes de *P. falciparum*, mais ils sont associés à des taux de recrudescence élevés (de 10 % à 50 % environ) lorsqu'ils sont utilisés en monothérapie pendant moins de 5 jours. Dans des études récentes, on a examiné de plus longues durées de traitement (7 jours) ainsi que l'utilisation concomitante des dérivées du qinghaosu et de la méfloquine pour prévenir les recrudescences. Une synergie a été observée *in vitro* entre les dérivés de l'artémisinine, la méfloquine et la tétracycline. En Thaïlande, l'administration d'artésunate par voie orale (pendant 3 à 5 jours) associée à la prise de méfloquine (de 15 à 25 mg/kg) s'est avérée plus efficace que la méfloquine ou que l'artésunate en monothérapie. Les associations médicamenteuses ont produit des taux de guérison supérieurs à 90 % des infections à *P. falciparum* primaires et recrudescentes.

Les dérivés de l'artémisinine ont été utilisés par plus d'un million de patients et sont bien tolérés. À ce jour, on a recensé deux cas humains de bloc cardiaque complet associés à ce médicament, mais la plupart des essais cliniques et des études faites auprès

de volontaires n'ont révélé aucun signe de cardiotoxicité ou d'autres effets toxiques. Des lésions neurologiques intéressant le tronc cérébral ont été observées chez des rats, des chiens et des primates auxquels on avait administré des doses répétées de dérivés de l'artémisinine. On n'a signalé jusqu'à présent aucune atteinte neurologique clinique chez des sujets humains, mais la toxicité cumulative chez l'être humain n'a pas encore été étudiée. L'innocuité des dérivés du qinghaosu durant la grossesse n'a pas non plus été établie.

L'artémisinine et ses dérivés sont maintenant vendus et de plus en plus utilisés en Asie du Sud-Est et en Afrique, mais aucun d'eux n'est homologué au Canada. Le coartéméther (*Riamet* en Europe, *Coartem* en Afrique) est un médicament associant de l'artéméther avec de la luméfantrine; il est homologué dans certains pays européens et son usage est de plus en plus répandu en Afrique pour le traitement du paludisme. Les associations artésunate-méfloquine semblent être les schémas thérapeutiques les plus efficaces contre le paludisme à *P. falciparum* multirésistant en Asie du Sud-Est. On craint cependant que la qualité des dérivés de l'artémisinine vendus dans les pays en développement ne laisse à désirer, car le médicament n'est pas toujours fabriqué selon les bonnes pratiques de fabrication en vigueur en Amérique du Nord.

Bien qu'on dispose de données satisfaisantes attestant l'innocuité des composés de l'artémisinine, il reste certaines questions à résoudre au sujet de leur neurotoxicité cumulative.

Recommandations

i. Les composés de l'artémisinine sont des médicaments de remplacement efficaces contre le paludisme multirésistant (compliqué et non compliqué) (A1 – recommandation fondée sur des preuves médicales). Toutefois, on ne dispose pas encore de données toxicologiques et de preuves suffisantes de la supériorité clinique de ces traitements par rapport au traitement standard pour recommander l'utilisation de ces agents en première intention, particulièrement dans le cas des infections à *P. falciparum* contractées en Afrique.

ii. Il **ne faut pas** utiliser les composés d'artémisinine en chimioprophylaxie (C III – recommandation fondée sur des preuves médicales).

iii. On peut envisager d'utiliser des composés d'artémisinine pour le traitement de cas de paludisme grave à *P. falciparum* confirmés en laboratoire, dans les régions où l'on sait que ces souches sont multirésistantes OU pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* qui ne répond pas aux traitements médicamenteux standard. Dans ces cas, ces composés doivent être utilisés en association avec la méfloquine ou avec la tétracycline-doxycycline (A I – recommandation fondée sur des preuves médicales).

HALOFANTRINE : Dérivé du méthanol de phénanthrène apparenté à la méfloquine et à la quinine. L'halofantrine n'est offerte qu'en préparation orale et sa biodisponibilité est variable, ce qui en limite l'utilité. Ce médicament n'est pas homologué au Canada et il a été retiré récemment du marché mondial en raison de craintes quant à sa cardiotoxicité. L'halofantrine est encore très facile à obtenir sous les tropiques, et les voyageurs doivent être mis au courant des dangers qu'elle comporte. L'OMS a fait état de plusieurs décès provoqués par des troubles cardiaques associés à l'halofantrine et ne recommande plus ce médicament.

Recommandations

i. Il **ne faut pas** utiliser de l'halofantrine à des fins d'auto-traitement (D II – recommandation fondée sur des preuves médicales).

ii. L'halofantrine **n'est pas** indiquée pour le traitement du paludisme multirésistant (résistance simultanée à la méfloquine et à la chloroquine) ni pour le traitement des rechutes (D II – recommandation fondée sur des preuves médicales).

iii. Les voyageurs qui demandent des renseignements sur l'halofantrine ou qui risquent de s'en faire offrir (p. ex., en Afrique occidentale) devraient être informés de sa cardiotoxicité potentielle (C III – recommandation fondée sur des preuves médicales).

PROGUANIL : Ce médicament **ne doit pas** être utilisé en monothérapie à des fins prophylactiques. Bien qu'il provoque parfois des aphtes (ulcères buccaux), ses effets indésirables sont rarement assez graves pour justifier la cessation du traitement. Le proguanil est considéré comme sans danger durant la grossesse et l'allaitement, mais il n'est pas excrété en quantité suffisante dans le lait maternel pour protéger le nourrisson.

PYRIMÉTHAMINE-SULFADOXINE : (Fansidar®) Association fixe inhibant le métabolisme de l'acide folique dont le parasite a besoin. Par le passé, on utilisait ce médicament pour le traitement, y compris l'auto-traitement, du paludisme à *P. falciparum*, mais l'apparition d'une résistance de plus en plus répandue en a limité l'utilité pour le traitement de cette maladie et il n'est plus recommandé. Des souches résistantes ont été signalées en Amazonie, dans le Sud-Est de l'Asie et, presque partout en Afrique.

L'association pyriméthamine-sulfadoxine n'est pas recommandée par le CCMTMV, les Centers for Disease Prevention and Control, ni l'OMS pour la chimioprophylaxie du paludisme en raison d'une complication potentiellement mortelle, le syndrome de Stevens-Johnson, et du risque d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse.

PYRONARIDINE : La pyronaridine est une benzonaphthyridine, synthétisée en Chine en 1970, qui est utilisée depuis plus de 20 ans pour traiter les infections à *P. vivax* et à *P. falciparum*. Ce médicament s'est révélé efficace contre le paludisme à *P. falciparum* chez les enfants du Cameroun. Il a cependant plus d'effets secondaires de type digestif que la chloroquine. On ne dispose pas de suffisamment de données à l'heure actuelle pour recommander l'usage de la pyronaridine dans le traitement du paludisme chez les voyageurs non immuns.

TAFÉNOQUINE : La tafénoquine est une 8-aminoquinoline à longue durée d'action dont la demi-vie se mesure en semaines plutôt qu'en heures. Les premières recherches ont confirmé l'efficacité de la tafénoquine, administrée une fois par semaine, pour la prophylaxie courante ainsi que pour la prophylaxie causale. Des études sont actuellement en cours auprès de sujets semi-immuns et non immuns. Dans l'avenir, la tafénoquine pourrait bien devenir une option envisageable, en prophylaxie, chez les sujets qui ne présentent pas de déficit en G-6-PD.

Tableau 8 . Médicaments utilisés pour la prévention et le traitement du paludisme

Médicament, nom générique (nom commercial)	Indication	Posologie pour les adultes	Posologie pour les enfants	Avantage	Inconvénient	Effets indésirables
ATOVAQUONE-PROGUANIL (Malarone®)	Prévention et traitement du paludisme à *P. falciparum*	**Comprimé pour adultes :** 250 mg atovaquone et 100 mg proguanil Prévention : 1 compr./jour **Traitement** 1 000 mg atovaquone ET 400 mg proguanil (4 compr.) une fois/jour par x 3 jours	**Comprimés pour adultes** **Prévention :** 11-20 kg : ¼ compr./jour 21-30 kg : ½ compr./jour 31-40 kg : ¾ compr./jour > 40 kg : 1 compr./jour **Traitement :** 20 mg/kg atovaquone ET 8 mg/kg proguanil une fois/jour x 3 jours 11-20 kg : 1 compr./jour 21-30 kg : 2 compr./jour 31-40 kg : 3 compr./jour ≥ 41 kg : 4 compr./jour	Prophylaxie causale – Ne doit être poursuivie que pendant 7 jours après l'exposition	Le médicament doit être pris chaque jour pour la prophylaxie	**Fréquents :** nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, élévation des transaminases **Rares :** convulsions, éruptions cutanées, ulcères buccaux
CHLOROQUINE (Aralen®) Comprimé : 150 mg (base)	Prévention et traitement du paludisme à *P. falciparum* dans les régions où les souches sont sensibles à la chloroquine Traitement du paludisme à *P. vivax, P. ovale, P. malariae*	**Prévention :** 300 mg (base) une fois/semaine **Traitement :** 1,5 g (base) au total sur 3 jours[3]	**Prévention :** 5 mg/kg (base) une fois/semaine; maximum 300 mg **Traitement :** Dose totale de 25 mg (base)/kg sur 3 jours	Données confirmant son innocuité en prophylaxie à long terme	Chloroquino-résistance maintenant présente dans la plupart des régions	**Fréquents :** prurit chez les personnes de race noire, nausées, céphalées **Peu fréquents :** éruptions cutanées, opacité cornéenne réversible **Rares :** coloration anormale des ongles et des muqueuses, alopécie partielle, photophobie, surdité nerveuse, myopathie, rétinopathie avec usage quotidien, dyscrasies, épisodes de psychose et convulsions

Tableau 8 . Médicaments utilisés pour la prévention et le traitement du paludisme (suite)

Médicament, nom générique (nom commercial)	Indication	Posologie pour les adultes	Posologie pour les enfants	Avantage	Inconvénient	Effets indésirables
CLINDAMYCINE (Dalacin C)	Médicament de remplacement pour le traitement du paludisme à *P. falciparum*, en association avec un autre médicament, lorsque le traitement standard est contre-indiqué	**Prévention :** aucune indication **Traitement oral :** 300 mg (base) toutes les 6 heures pendant 5 jours **Traitement IV :** 10 mg/kg (dose d'attaque) par voie intraveineuse, puis 5 mg/kg aux 8 heures jusqu'à ce que le sang soit exempt de parasites asexués ou jusqu'à ce que le patient puisse tolérer un traitement par voie orale. REMARQUE : Utiliser uniquement si le patient ne peut prendre de la doxycycline ni de l'atovaquone-proguanil	**Prévention :** aucune indication **Traitement oral :** 5 mg/kg trois/jour pendant 5 jours **Traitement IV :** 10 mg/kg (dose d'attaque) par voie intraveineuse, puis 5 mg/kg aux 8 heures jusqu'à ce que le sang soit exempt de parasites asexués ou que le traitement oral soit toléré. REMARQUE : Utiliser uniquement si le patient ne peut prendre de la doxycycline ni de l'atovaquone-proguanil	Médicament sans danger chez la femme enceinte et le jeune enfant	Efficacité moindre par rapport à l'association atovaquone-proguanil ou à la combinaison de doxycycline et de quinine	**Fréquents :** diarrhée, éruptions cutanées **Peu fréquents :** colite pseudomembraneuse **Rares :** hépatotoxicité, dyscrasies
DOXYCYCLINE (Vibra-Tabs[MC])	Prévention et traitement du paludisme à *P. falciparum* chloroquino-résistant	**Prévention :** 100 mg une fois/jour **Traitement :** 100 mg 2 fois/jour pendant 7 jours	**Prévention :** 1,5 mg (base)/kg une fois/jour (max. 100 mg) < 25 kg ou < 8 ans : contre-indiquée 25-35 kg ou 810 ans : 50 mg 36-50 kg ou 1113 ans : 75 mg ≥ 50 kg ou ≥ 14 ans : 100 mg **Traitement :** 1,5 mg (base)/kg 2 fois/jour (max. 200 mg/jour) < 25 kg ou < 8 ans : contre-indiquée 25-35 kg ou 810 ans : 50 mg 2 fois/jour 36-50 kg ou 1113 ans : 75 mg 2 fois/jour ≥ 51 kg ou ≥ 14 ans : 100 mg 2 fois/jour	Protection contre la leptospirose	Il faut prendre le médicament chaque jour en chimioprophylaxie	**Fréquents :** troubles digestifs, candidose vaginale, photosensibilité **Peu fréquents :** azotémie chez les sujets atteints de maladie rénale **Rares :** réactions allergiques, dyscrasies, ulcères de l'œsophage

Tableau 8 . Médicaments utilisés pour la prévention et le traitement du paludisme (suite)

Médicament, nom générique (nom commercial)	Indication	Posologie pour les adultes	Posologie pour les enfants	Avantage	Inconvénient	Effets indésirables
MÉFLOQUINE (Lariam®)	Prévention du paludisme à *P. falciparum*	Prévention : 250 mg (base) une fois/semaine **Traitement :** non recommandé de façon systématique, voir le texte	**Prévention :** 5 mg/kg une fois/semaine < 5 kg : aucune donnée 5-9 kg : ⅛ de compr. 1019 kg : ¼ compr. 2029 kg : ½ compr. 30-45 kg : ¾ compr. ≥ 46 kg : 1 compr. **Traitement :** non recommandé de façon systématique, voir le texte	Médicament pris une fois/semaine Données attestant l'innocuité à long terme	Certains cas d'intolérance grave à la méfloquine ont été très publicisés, ce qui a suscité des craintes accrues. Si la méfloquine est le médicament de choix mais que le patient exprime des craintes, envisager de prescrire une dose d'attaque ou commencer le traitement 3 semaines avant le départ pour vérifier la tolérabilité	**Fréquents :** étourdissements, céphalées, trouble du sommeil, cauchemars, nausées, vomissements, diarrhée **Peu fréquents :** neuropathies sensorielles et motrices, convulsions, anomalies de la coordination, confusion, hallucinations, perte de mémoire, troubles émotifs, notamment : anxiété, agressivité, agitation, dépression, sautes d'humeur, crises de panique, réactions psychotiques ou paranoïaques, agitation **Rares :** idées suicidaires et suicide (le rapport avec l'administration du médicament n'a pas été démontré)
PRIMAQUINE	Prévention du paludisme à *P. falciparum* chloroquino-résistant Prophylaxie finale du paludisme à *P. vivax* et à *P. ovale* Traitement radical des infections à *P. vivax* et *P. ovale*	**Prévention :** **Prophylaxie primaire :** 30 mg (base)/jour (voir le texte) **Prophylaxie finale ou traitement radical :** 30 mg (base)/jour pendant 14 jours	**Prévention :** **Prophylaxie primaire :** 0,5 mg (base)/kg/jour (voir le texte) **Prophylaxie finale ou traitement radical :** 0,5 mg (base)/kg /jour pendant 14 jours	Prophylaxie causale – nécessité de poursuivre le traitement seulement 7 jours apres l'exposition	Prise quotidienne du médicament Nécessité de vérifier le bilan en de G-6-PD*, voir le texte	**Peu fréquents :** Troubles digestifs, hémolyse chez les sujets ayant un déficit en G6PD, méthémoglobinémie

Tableau 8 . Médicaments utilisés pour la prévention et le traitement du paludisme (suite)

Médicament, nom générique (nom commercial)	Indication	Posologie pour les adultes	Posologie pour les enfants	Avantage	Inconvénient	Effets indésirables
DICHLORHYDRATE DE QUININE *		**Prévention :** aucune indication **Traitement :** voir le tableau 7	**Prévention :** aucune indication **Traitement :** voir le tableau 7			**Fréquents :** cinchonisme (acouphènes, nausées, céphalées, vue brouillée), hypoglycémie **Peu fréquents :** troubles de la conduction cardiaque, hypersensibilité **Rares :** hémolyse
SULFATE DE GLUCONATE DE QUINIDINE *		**Prévention :** aucune indication **Traitement :** voir le tableau 7	**Prévention :** aucune indication **Traitement :** voir le tableau 7 28 mg base/kg par jour divisé en 8 doses horaires**		Une thérapie parentérale exige un contrôle cardiaque	**Fréquents :** vomissements, crampes, cinchonisme (acouphènes, nausées, céphalées, vue brouillée) **Peu fréquents :** élargissement du complexe QRS, troubles cardiaques, fièvre, délire, éruptions cutanées **Rare :** anémie hémolytique aiguë
SULPHATE DE QUININE (Novoquinine®)		**Prévention :** aucune indication **Traitement oral :** 500 mg (base) 3 fois/jour pendant 37 jours (7 jours pour l'Asie du S.-E.) **IV :** voir le tableau 7	**Prévention :** aucune indication **Traitement oral :** 7,5 mg (base)/kg (max. 500 mg de base) 3 fois/jour pendant 37 jours (7 jours pour l'Asie du S.-E.) **IV :** voir le tableau 7			Semblables à ceux décrits ci-dessus

*Glucose-6-phosphate déshydrogénase

**Instructions de mélange suggérées : pour parvenir à une solution de 120 mL d'une concentration de 8,3 mg base/mL. Combiner 60 mL de Orasweet et 60 mL de Oraplus avec 6 x 200 mg de comprimés de sulfate de quinine écrasés.

ANNEXE I

Risque de paludisme par région dans les pays où le paludisme est endémique†

Pays	Régions présentant des risques dans ce pays	Schéma(s) recommandé(s)
Afghanistan	Régions situées à moins de 2 000 m d'altitude	**Médicament de première intention***
Afrique du Sud	Régions à basse altitude de la province de Mpumalanga (y compris le Parc national Kruger), la province du Nord et le nord-est du KwaZoulou-Natal jusqu'au fleuve Tugelan au sud	**Médicament de première intention***
Algérie	Petit foyer d'infection à Ihrir	Chloroquine
Angola	Toutes	**Médicament de première intention***
Arabie Saoudite	Toutes les régions de la province occidentale. Aucun risque dans les hauts plateaux de la province d'Asir (à la frontière du Yémen) et les régions urbaines de Jeddah, la Mecque, Médine et Taif	**Médicament de première intention***
Argentine	Régions rurales près des frontières de la Bolivie et du Paraguay, basses terres des provinces de Salta et de JuJuy et basses terres des provinces de Misiones et de Corrientes	Chloroquine
Arménie	Risque limité aux régions situées près des frontières des pays occidentaux : Masis, Ararat et Artashat dans le district d'Ararat. Aucun risque dans les régions touristiques	Chloroquine
Azerbaidjan	Basses terres rurales; risque le plus élevé dans les régions situées entre les fleuves Kura et Arax	Chloroquine
Bangladesh	Toutes, sauf la ville de Dhaka	**Médicament de première intention***
Belize	Régions rurales, y compris les centres de villégiature, les îles côtières et les réserves forestières, mais aucun risque dans la ville de Bélize	Chloroquine
Bénin	Toutes	**Médicament de première intention***
Bhoutan	Régions situées au sud de cinq districts : Chirang, Samchi, Samdrupjongkhar, Sarpang et Shemgang	**Médicament de première intention***
Birmanie : voir Myanmar		
Bolivie	Régions rurales situées < 2 500 m d'altitude; départements de Beni, Cochabamba, Chuquisaca, La Paz, Pando, Santa Cruz et Tarija	**Médicament de première intention***
Botswana	Partie septentrionale du pays (au nord du 21° S)	**Médicament de première intention***
Brézil	États d'Acre et de Rondonia, territoires d'Amapa et de Roraima et régions rurales d'Amazonas, Maranhao, Mato Grosso, Para (à l'exception de la ville de Belem) et Tocantins. Il y a également risque de transmission dans des régions urbaines, notamment de grandes villes comme Porto Velho, Boa Vista, Macapa, Manaus, Santarem et Maraba **Remarque :** Aucun risque pour les voyageurs qui se rendent dans des régions côtières, de la corne jusqu'à la frontière de Uruguay et aux chutes d'Iguassu.	**Médicament de première intention***
Burkina Faso	Toutes	**Médicament de première intention***
Burundi	Toutes	**Médicament de première intention***

Pays	Régions présentant des risques dans ce pays	Schéma(s) recommandé(s)
Cambodge	Toutes, à l'exception de Phnom Penh. Il existe un risque de paludisme à Angkor Wat.	**Médicament de première intention*** (doxycycline ou atovaquone-proguanil le long des frontières des pays occidentaux)
Cameroun	Toutes	**Médicament de première intention***
Cap-Vert	Risque limité dans l'île de Sao Tiago	**Médicament de première intention***
Chine	Régions rurales seulement des provinces et régions autonomes d'Anhui, Fujian, Guangdong, Guangxi, Guizhou, Hainan, Hubei, Hunan, Jiangsu, Jiangxi, Shandong, Shanghai, Sichuan, Xizang, Yunnan et Zhejiang. Dans les provinces impaludées, la transmission ne survient que par temps chaud. La transmission survient à des altitudes inférieures à 1 500 m de juillet à novembre, au nord du 33°N, de mai à décembre entre le 33° N et le 25°N. **Remarque :** Les voyageurs qui visitent des villes ou qui suivent les itinéraires touristiques ruraux populaires, y compris les croisières sur le Yang-Tsé, ne courent généralement pas de risque et n'ont pas besoin de prophylaxie.	Chloroquine **Médicament de première intention*** pour les provinces de Hainin, de Yunnan et de Gangxi
Colombie	De façon générale, seulement les régions rurales à moins de 800 m d'altitude. Aucun risque à Bogota et dans la région environnante	**Médicament de première intention***
Comores	Toutes	**Médicament de première intention***
Congo	Toutes	**Médicament de première intention***
Corée, République de (Sud)	Risque limité à la zone démilitarisée et aux régions rurales du nord des provinces de Kyonggi et de Kangwon, le long de la zone démilitarisée	Chloroquine
Corée, République populaire démocratique de (Nord)	Risque limité dans certaines régions du sud. Aucun risque à Pyongyang	Chloroquine
Costa Rica	Provinces d'Alajuela, Limon, Guanacaste et Heredia. Aucun risque dans la ville de Limon	Chloroquine
Côte d'Ivoire	Toutes	**Médicament de première intention***
Djibouti	Toutes	**Médicament de première intention***
Égypte	Risque limité dans la région de Fayoum et une partie de la région méridionale (Haute-Égypte). (Aucun risque dans les principales régions touristiques, y compris lors des croisières sur le Nil)	Aucun
El Salvador	Régions rurales seulement des départements de Santa Ana, Ahuachapan et La Union	Chloroquine
Équateur	Toutes les régions situées à moins de 1 500 m d'altitude (aucun risque à Guayaquil, à Quito et dans les environs, les régions touristiques des hauts plateaux du centre ou les îles Galapagos)	**Médicament de première intention***
Erythrée	Toutes, sauf à Asmara et aux altitudes de plus de 2 000 m	**Médicament de première intention***
Éthiopie	Toutes, sauf à Addis-Abeba et aux altitudes de plus de 2 000 m	**Médicament de première intention***
Gabon	Toutes	**Médicament de première intention***
Gambie	Toutes	**Médicament de première intention***
Géorgie	Sud-est du pays et districts de Lagodekhi, Sighnaghi, Dedophilistskaro, Saraejo, Gardabani et Marneuli, dans les régions de Kakheti et de Kveno Kartli. Aucun risque à Tbilissi	Chloroquine

Pays	Régions présentant des risques dans ce pays	Schéma(s) recommandé(s)
Ghana	Toutes	**Médicament de première intention***
Guatemala	Régions rurales seulement, sauf dans les hauts plateaux du centre de plus de 1 500 m d'altitude. Aucun risque à Antigua ou au lac Atitlan	Chloroquine
Guinée	Toutes	**Médicament de première intention***
Guinée équatoriale	Toutes	**Médicament de première intention***
Guinée-Bissau	Toutes	**Médicament de première intention***
Guyana	Risque élevé dans toutes les régions de l'intérieur. Des cas isolés ont été signalés dans la région côtière	**Médicament de première intention***
Guyane française	Toutes	**Médicament de première intention***
Haïti	Toutes	Chloroquine
Honduras	Régions rurales seulement, y compris l'île de Roatan et d'autres îles de la Baie	Chloroquine
Hong-Kong (R.A.S. de Chine)	Aucun risque dans les régions urbaines. Risque limité dans les régions extrêmement rurales de la région administrative spéciale (R.A.S.)	Aucun
Inde	Toutes les régions situées à moins de 2 000 m d'altitude, y compris Delhi et Bombay, sauf dans certaines parties des États Himachal Pradesh, Jammu, Kasmir et Sikkim	**Médicament de première intention***
Indonésie	En général, régions rurales seulement. Cependant, le risque est élevé dans toutes les régions de l'Irian Jaya (partie occidentale de l'île de la Nouvelle-Guinée). Aucun risque dans les villes de Java et de Sumatra, ni dans les centres de villégiature de Java ou de Bali. **Remarque :** La transmission survient surtout dans les régions rurales non fréquentées par la plupart des touristes. Il existe un risque au complexe des temples de Borobudur dans l'île de Java.	**Médicament de première intention***
Irak	Toutes les régions du nord du pays : Duhok, Erbil, Basrah, Tamim, Ninawa et province de Sulaimaniya	Chloroquine
Iran (République Islamique d')	Régions rurales seulement des provinces de Sistan-Baluchestan, et partie méridionale de Kerman et d'Hormozgan	**Médicament de première intention***
Kenya	Toutes les régions, **y compris les parcs animaliers**; risque faible dans la ville de Nairobi et aux altitudes de plus de 2 500 m	**Médicament de première intention***
Laos (République populaire démocratique Lao)	Toutes les régions, sauf la ville de Vientiane	**Médicament de première intention***
Libéria	Toutes	**Médicament de première intention***
Madagascar	Toutes	**Médicament de première intention***
Malaisie	Régions rurales seulement. Aucun risque dans les régions urbaines ou côtières, ni dans la République de Singapour	**Médicament de première intention***
Malawi	Toutes	**Médicament de première intention***
Mali	Toutes	**Médicament de première intention***
Maroc	Risque très limité dans les régions rurales de la province de Khouribga. Il n'y a aucun risque dans les villes de Tanger, Rabat, Casablanca, Marrakech et Fes	Aucun
Maurice (île)	Régions rurales seulement, mais aucun risque dans l'île Rodrigues	Chloroquine

Pays	Régions présentant des risques dans ce pays	Schéma(s) recommandé(s)
Mauritanie	Toutes les régions, sauf dans la partie septentrionale de Dakhlet-Nouadhibou et Tiris-Zemour	**Médicament de première intention***
Mayotte	Toutes	**Médicament de première intention***
Mexique	Régions rurales, y compris les centres de villégiature des États suivants : Campeche, Chiapas, Chihauhua, Durango, Guerrero, Hidalgo, Jalisco (seulement la région montagneuse du Nord), Michoacan, Nayarit, Oaxaca, Quintana Roo, Sinaloa, Sonora et Veracruz. Il y a aussi un risque dans les régions situées entre les 24° N et 28° N et le 106° O et 110° O. Aucun risque le long de la frontière des États-Unis, ni dans les régions côtières du Pacifique ou du Golfe	Chloroquine
Mozambique	Toutes	**Médicament de première intention***
Myanmar (anc. Birmanie)	Régions rurales. Remarque : Les voyageurs qui se rendent à Yangon (Rangoon) et à Mandalay ne sont pas exposés et n'ont pas besoin de prophylaxie	**Médicament de première intention*** Doxycycline ou atovaquone-proguanil le long de la frontière de la Thaïlande
Namibie	Nord du pays, Omaheke et Otjozondjupa, ainsi que le long des fleuves Kavango et Kunene	**Médicament de première intention***
Népal	Régions rurales du district de Teraï et districts montagneux situés à moins de 1 200 m d'altitude. Aucun risque à Kathmandu et dans les sentiers typiques de la Himalaya	**Médicament de première intention***
Nicaragua	Régions rurales seulement, mais il existe un risque à la périphérie de Managua	Chloroquine
Niger	Toutes	**Médicament de première intention***
Nigéria	Toutes	**Médicament de première intention***
Nouvelles-Hébrides : (voir Vanuatu)		
Oman	Risque limité dans des régions isolées de la province de Musandam	**Médicament de première intention***
Ouganda	Toutes	**Médicament de première intention***
Pakistan	Toutes les régions à moins de 2 000 m d'altitude, y compris les villes	**Médicament de première intention***
Panama	Régions rurales de trois provinces : Bocas del Toro, Darien et San Blas. Aucun risque dans la zone du Canal ni dans la ville de Panama	Chloroquine à Bocas del Toro **Médicament de première intention*** à Darien, San Blas et dans les îles San Blas
Papouasie-Nouvelle-Guinée	Toutes	**Médicament de première intention***
Paraguay	Dans trois départements : Alto Parana, Caaguazu et Canendiyu	Chloroquine
Pérou	Tous les départements sauf : Arequipa, Moquegua, Puno et Tacna. Remarque : aucun risque pour les voyageurs qui se rendent seulement à Lima et dans les environs, ainsi que dans les régions côtières au sud de Lima et dans les centres touristiques des hauts plateaux (Cuzco, Machu Picchu, Lac Titicaca)	**Médicament de première intention***
Philippines	Régions rurales seulement, mais aucun risque à Manille ni dans les provinces de Bohol, Catanduanes et Cebu	**Médicament de première intention***
République centrafricaine	Toutes	**Médicament de première intention***
République démocratique du Congo	Toutes	**Médicament de première intention***

Pays	Régions présentant des risques dans ce pays	Schéma(s) recommandé(s)
République dominicaine	Toutes les régions rurales. Risque le plus élevé dans les régions limitrophes d'Haïti. Les voyageurs qui séjournent dans les centres de villégiature ne courent généralement aucun risque et n'ont pas besoin de prophylaxie	Chloroquine
Rwanda	Toutes	**Médicament de première intention***
Salomon (îles)	Toutes	**Médicament de première intention***
Sao Tomé et Principe	Toutes	**Médicament de première intention***
Sénégal	Toutes	**Médicament de première intention***
Sierra Leone	Toutes	**Médicament de première intention***
Somalie	Toutes	**Médicament de première intention***
Soudan	Toutes	**Médicament de première intention***
Sri Lanka	Toutes les régions rurales, sauf les districts de Colombo, Kalutara et Nuwara Eliya	**Médicament de première intention***
Suriname	Régions rurales seulement. Aucun risque dans le district de Paramaribo et les régions côtières au Nord du 5° N	**Médicament de première intention***
Swaziland	Toutes les basses terres	**Médicament de première intention***
Syrie (République arabe syrienne)	Régions rurales seulement (de mai à octobre) surtout le long de la frontière nord. Aucun risque dans les districts de Damas, Deir-es-zor et Sweida	Chloroquine
Tajikistan	Surtout les régions frontalières du sud (région de Khatlon); certaines régions centrales (Dushanbe), occidentales (Gorno-Badakhshan) et septentrionales (Leninabad)	Chloroquine
Tanzanie, République unie de	Toutes	**Médicament de première intention***
Tchad	Toutes	**Médicament de première intention***
Thaïlande	Le risque de paludisme est présent toute l'année dans les régions rurales, surtout boisées et montagneuses, du pays tout entier, mais en particulier aux régions frontalières (non visitées par la plupart des voyageurs). Aucun risque dans les villes et les principaux centres de villégiature (p. ex., Bangkok, Chiangmai, Chiang Rai, Pattaya, Phuket et Ko Samui). On a signalé des cas de résistance à la méfloquine dans les régions situés à la frontière du Myanmar et du Cambodge	Doxycycline ou atovaquone-proguanil en cas d'exposition nocturne dans des régions rurales situées le long de la frontière du Myanmar ou du Cambodge
Timor-Oriental	Toutes	**Médicament de première intention***
Togo	Toutes	**Médicament de première intention***
Turkménistan	Risque de juin à octobre dans certains villages du district de Mary	Chloroquine
Turquie	Région de Cukurova/Amikova et sud-est de l'Anatolie (de mai à octobre). Aucun risque dans les principales régions touristiques de l'ouest et du sud-ouest ni à proximité de la base aérienne des États-Unis à Incerlink	Chloroquine

Pays	Régions présentant des risques dans ce pays	Schéma(s) recommandé(s)
Vanuatu (anc. Nouvelles-Hébrides)	Toutes	**Médicament de première intention***
Vénézuela	Régions rurales des États suivants : Apure, Amazonas, Barinas, Bolivar, Sucre, Tachira et Delta Amacuro. Région des Chutes de l'Ange	**Médicament de première intention***
Viêt-Nam	Régions rurales seulement. Aucun risque dans le Delta du Fleuve Rouge et dans la plaine côtière au nord de Nha Trang	**Médicament de première intention***
Yémen	Toutes, sauf aux altitudes de plus de 2 000 m. Aucun risque à Sanas (2 230 m d'altitude)	**Médicament de première intention***
Zaïre : voir République démocratique du Congo		
Zambie	Toutes	**Médicament de première intention***
Zimbabwe	Toutes (y compris les Chutes Victoria), sauf dans les villes de Harare et de Bulawayo	**Médicament de première intention***

On considère qu'il n'y a pas de paludisme dans les pays n'apparaissant pas sur cette liste.

†Adaptation de *CDC Health Information for International Travel 2001* et *Voyages internationaux et santé 2003* de l'OMS.

***Médicament de première intention (pour zone résistante à la cholorquine) = atovoquone/proguanil; doxycycline ou mefloquine (liste alphabetique).**

ANNEXE II

Fermeté des recommandations et qualité des preuves*

Catégorie	Définition
Catégories relatives à la fermeté de chaque recommandation	
A	Preuves suffisantes pour recommander l'utilisation.
B	Preuves acceptables pour recommander l'utilisation.
C	Preuves insuffisantes pour recommander ou déconseiller l'utilisation.
D	Preuves acceptables pour déconseiller l'utilisation.
E	Preuves suffisantes pour déconseiller l'utilisation.
Catégories relatives à la qualité des preuves sur lesquelles reposent les recommandations	
I	Données obtenues dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.
II	Données obtenues dans le cadre d'au moins un essai clinique bien conçu, sans randomisation, d'études de cohortes ou d'études analytiques cas-témoins, réalisées de préférence dans plus d'un centre, à partir de plusieurs séries chronologiques, ou résultats spectaculaires d'expériences non comparatives.
III	Opinions exprimées par des sommités dans le domaine et reposant sur l'expérience clinique, des études descriptives ou des rapports de comités d'experts.

* Extrait de : Macpherson DW. *Une approche de la médecine fondée sur les preuves.* RMTC : 1994; 20:145-47.

ANNEXE III

Instructions pour l'imprégnation des moustiquaires de lit et des vêtements

Comment imprégner les moustiquaires d'insecticide (adapté de PATH Canada)

Avant leur départ, les voyageurs devraient se renseigner sur la disponibilité d'insecticides et envisager d'acheter et d'utiliser ces produits à leur lieu de destination. On peut se procurer des moustiquaires déjà imprégnées d'insecticide auprès de l'organisme PATH Canada (www.pathcanada.org) et dans certains magasins d'équipement de plein air et de voyage au Canada et aux États-Unis. Ces produits ne sont pas homologués par l'ARLA. Pour savoir quels insecticides sont vendus en Afrique subsarienne pour l'imprégnation de vêtements ou de moustiquaires, consultez le site Internet de PATH Canada.

Utilisez **toujours** des mesures métriques : centimètre (cm), mètre (m), millimètre (mm), millilitre (mL) et litre (L). Les moustiquaires doivent être propres et sèches. Enfilez **toujours** des gants de protection avant de tremper une moustiquaire dans l'insecticide.

1. Calculez la surface de la moustiquaire, en mètres carrés.

   Considérez la moustiquaire conique comme un triangle et la moustiquaire rectangulaire comme deux rectangles.

   Comment mesurer une moustiquaire :

   Moustiquaire conique

   Mettez la moustiquaire à plat :

   - Mesurez la circonférence totale de la base incurvée de la moustiquaire (m)
   - Mesurez la hauteur (m)
   - Multipliez la base par la hauteur = surface de la moustiquaire

   Moustiquaire rectangulaire

   Suspendez la moustiquaire :

   - Mesurez la surface de la partie supérieure = largeur x hauteur
   - Mesurez la surface des côtés = hauteur x circonférence totale de la base de la moustiquaire
   - Additionnez ces deux mesures pour calculer la surface totale de la moustiquaire

2. Calculez la quantité d'eau absorbée par la moustiquaire, en millilitres ou en litres.

   À l'aide d'un seau et d'un récipient à mesurer, versez 2 L d'eau dans le seau. Trempez la moustiquaire pour l'imbiber complètement. Essorez-la avec soin au-dessus du seau. Quand l'eau ne sort plus, mesurez l'eau qui reste dans le seau.

   Par exemple :

   - Quantité d'eau dans le seau au départ (2 L) moins quantité d'eau restante dans le seau (1,3 L) = eau absorbée par la moustiquaire (0,7 L ou 700 mL)

3. Calculez la quantité d'insecticide nécessaire.

   - Procurez-vous le produit de la meilleure qualité, dans l'emballage original, expressément conçu pour imprégner les moustiquaires. Évitez les produits qui n'ont pas subi un contrôle de la qualité méticuleux. N'utilisez pas de substituts.
   - Vérifiez la dose recommandée d'insecticide. Lisez le mode d'emploi sur la bouteille ou vérifiez le tableau suivant.

- Vérifiez la concentration de l'insecticide. Elle figure après le nom du produit. Par exemple, la perméthrine EC 50 contient 50 g d'insecticide par litre; c'est ce qu'on appelle une solution à 50 %.

Doses d'insecticides couramment utilisés (en mg d'insecticide par mètre carré de tissu – polyester)	
Composé et formulation	**Dose (mg d'ingrédient actif/mètre carré)**
Perméthrine EC	200-500
Deltaméthrine SC	15-25
Comprimé de deltaméthrine	1 comprimé par moustiquaire
Lambda-cyhalothrine CS	10-15
Cyfluthrine EW	30-50
Alpha-cyperméthrine SC	20

Calculez la quantité d'insecticide à utiliser à l'aide de la formule suivante :

- Dose (mg/m) x surface de la moustiquaire (en mètres carrés) pour déterminer la quantité d'insecticide nécessaire en mg (rappelez-vous que 1 000 mg correspond à 1 g, 1 000 mL, à 1 L, et 1 g à 1 mL).
- Divisez la quantité d'insecticide requise par la quantité d'insecticide (en mg) par mL de produit (par exemple, un produit contenant 50 % de perméthrine contient 500 g de perméthrine/L et donc 500 mg de perméthrine/mL) = quantité d'insecticide nécessaire en mL.

Par exemple :

Si vous voulez appliquer une dose de 200 mg/m^2 sur une moustiquaire de 11 m^2 et que vous utilisez un produit contenant 50 % de perméthrine (en poids), il faut calculer la quantité nécessaire de la façon suivante :

- 200 mg/m^2 x 11 mètres carrés = 2 200 mg de perméthrine.
- perméthrine à 50 % = 500 mg de perméthrine/mL.
- 2 200 mg **divisés par** 500 mg/mL = 4,4 mL d'insecticide. C'est la quantité nécessaire pour imprégner la moustiquaire.

Si vous avez constaté que votre moustiquaire absorbe 0,7 litre (700 mL) d'eau, ajoutez cette quantité d'eau à l'insecticide pour préparer le mélange final.

4. Portez des gants de protection pour imprégner des moustiquaires d'insecticide.
5. Mesurez la quantité d'eau et d'insecticide nécessaire.

   Pour mesurer de grandes quantités d'eau, il est préférable d'utiliser des récipients à ouverture large, comme un contenant de margarine vide (1 kg = environ 1 litre). On peut mesurer l'insecticide à l'aide d'un contenant vide de 250 mL, à l'intérieur duquel on peut tracer des traits à intervalle de 50 mL. Pour de petites quantités d'insecticide, on peut se servir d'une seringue.
6. Verser l'insecticide dans l'eau et bien mélanger.

   L'opération doit se faire à l'extérieur ou dans une pièce bien aérée. Vous pouvez également mettre la moustiquaire dans un sac de plastique (après avoir bien vérifié qu'il n'est pas troué), ajouter la solution d'eau et d'insecticide, bien pétrir et retirer la moustiquaire imprégnée du sac pour la faire sécher.
7. Trempez la moustiquaire dans la solution jusqu'à ce qu'elle soit bien imbibée.
8. Essorez la moustiquaire au-dessus d'un récipient et suspendez-la jusqu'à ce qu'elle cesse de dégoutter.
9. Asséchez la moustiquaire.

   Pour la faire sécher, on peut étendre la moustiquaire à plat. Ne la placez pas au grand soleil pour plus de quelques heures, car l'exposition au rayonnement UV peut réduire l'efficacité de l'insecticide.
10. Lavez-vous les mains et lavez tout le matériel dont vous vous êtes servis à l'eau et au savon. Rincez trois fois les contenants qui seront réutilisés et percez les contenants ou le matériel qui doivent être jetés afin d'éviter qu'ils ne soient réutilisés pour l'eau potable.

11. Versez l'insecticide inutilisé dans une latrine à fosse ou dans un trou dans le sol, PAS dans une rivière ou un étang, car les pyréthrinoïdes sont très toxiques pour le poisson et les invertébrés aquatiques.

Pour plus d'information au sujet de l'application d'insecticide sur les moustiquaires, consultez le site Internet de PATH Canada à www.pathcanada.org.

Comment traiter des vêtements à l'insecticide (adapté de *Sawyer Products*)

Avant de partir, les voyageurs devraient se renseigner sur la disponibilité d'insecticides et envisager d'acheter et d'appliquer ces produits à leur lieu de destination. Ces produits ne sont pas homologués par l'ARLA.

1. Choisissez un endroit bien aéré, mais à l'abri du vent. Ne vaporisez pas de produit dans un espace fermé.
2. Vous pouvez placer les vêtements à plat sur le sol, les fixer à une corde à linge, les étendre sur des meubles de jardin ou des balustrades ou encore les suspendre sur des cintres distincts, de manière à pouvoir vaporiser facilement chaque vêtement et à ce qu'il puisse sécher complètement.
3. Une vaporisation de perméthrine reste efficace pendant 2 semaines, malgré des lavages hebdomadaires. Une quantité de 100 mL (3 onces liquides) de solution de perméthrine à vaporiser suffit pour traiter un ensemble complet de vêtements (pantalon et chemise à manches longues). On peut traiter de la même façon les coupe-vent, vestes et imperméables (mise en garde : la perméthrine n'adhère pas bien à certaines fibres synthétiques).
4. Enfilez des gants de protection.
5. Vaporisez un côté du vêtement pendant environ 60 secondes, en tenant la canette ou la bouteille à la verticale à 15-20 cm de la surface. Faites des mouvements lents et amples, comme pour vaporiser de la peinture, de façon à enduire également la surface entière. Tournez le vêtement et répétez l'opération en vaporisant l'autre côté pendant 60 secondes. La surface du vêtement devrait être bien humectée mais pas complètement saturée de liquide.
6. Suspendez les vêtements et laissez la perméthrine sécher pendant 2 heures, ou pendant 4 heures par temps très humide.
7. Traitez de la même façon les autres vêtements et le matériel (**mais pas les sous-vêtements**) :
   - On peut vaporiser de la perméthrine sur les chaussettes. Posez-les sur le sol ou fixez-les à une corde à linge et vaporisez légèrement la partie supérieure des chaussettes. Laissez sécher pendant au moins 2 heures.
   - On peut vaporiser de la perméthrine sur les portes et les rabats de tentes en nylon (tissus synthétique) enduits de polyuréthane. Montez la tente à l'extérieur et vaporisez tous les rabats et les portes jusqu'à ce qu'ils soient bien humectés. Laissez la tente sécher pendant au moins 2 heures avant de la démonter.
8. Une fois les vêtements séchés, mettez-les dans votre valise de la façon normale. Si vous le souhaitez, vous pouvez aussi les enrouler et les placer dans un sac en plastique pour les garder au sec. Après avoir démonté les tentes, rangez-les de la façon normale.

Pour plus d'information au sujet de l'application d'insecticide sur les vêtements, consultez le site Internet www.permethrin-repellent.com (en anglais).

ANNEXE IV

Aide-mémoire pour les personnes qui voyagent dans des régions impaludées

Voici la liste des principales questions à aborder lorsqu'on conseille des voyageurs. Les nombres qui figurent entre parenthèses renvoient aux pages du texte où ces questions sont traitées en détail.

a) Risque de paludisme (annexe I)

Il faut informer les voyageurs du risque de paludisme et de la présence de paludisme à *P. falciparum* dans les régions où ils ont l'intention de se rendre. Les femmes enceintes, les adultes qui voyagent avec de jeunes enfants et ceux qui sont plus vulnérables au paludisme à cause de leur état de santé (voir la section 4) devraient s'interroger sur la nécessité du voyage.

b) Précautions individuelles contre les piqûres de moustiques (page 4)

Il faut expliquer aux voyageurs les moyens de se protéger contre les piqûres de moustiques.

c) Chimioprophylaxie (page 10)

1. Il faut interroger les voyageurs au sujet de leur état de santé pour savoir s'ils ont des maladies, des allergies aux médicaments ou d'autres contre-indications à l'usage de certains antipaludéens.
2. Il faut recommander aux voyageurs de commencer la chimioprophylaxie avant le départ et de la poursuivre sans interruption pendant tout leur séjour dans des régions impaludées, ainsi que 4 semaines après avoir quitté ces régions (sauf dans le cas de l'association atovaquone-proguanil et de la primaquine, qui doivent être prises pendant 1 semaine après le retour).
3. Il faut indiquer que les antipaludéens peuvent avoir des effets secondaires et que si ces effets sont graves, on doit cesser de prendre le médicament et consulter un médecin dès que possible. En cas de nausées légères, de vomissements temporaires ou de diarrhée, on ne devrait pas cesser de prendre le médicament mais plutôt consulter un médecin si les symptômes persistent.
4. Il faut expliquer aux voyageurs qu'ils peuvent contracter le paludisme même s'ils suivent une chimioprophylaxie.
5. Il faut les prévenir qu'ils entendront peut-être des avis contradictoires concernant les antipaludéens une fois à l'étranger, mais qu'ils devraient continuer à prendre les médicaments qui leur ont été prescrits à moins d'éprouver des effets secondaires importants ou graves.

d) En cas de maladie (voir la section 6)

1. Il faut informer les voyageurs que les symptômes du paludisme peuvent être légers et qu'ils doivent soupçonner cette maladie en présence **d'une fièvre ou de symptômes grippaux** (fièvre inexpliquée).
2. Il faut leur expliquer que le paludisme peut être fatal s'il n'est pas traité à temps.
3. Il faut donc consulter rapidement un médecin si l'on soupçonne le paludisme. Un frottis sanguin

doit être effectué pour rechercher la présence des parasites qui causent le paludisme, et répété dans certains cas (si possible, les frottis sanguins doivent être ramenés au pays pour vérification).

4. Il faut rappeler aux voyageurs que l'auto-traitement (si des médicaments leur ont été prescrits à cette fin) ne doit être mis en route que s'ils ne peuvent obtenir rapidement des soins médicaux et qu'il importe de consulter dès que possible un médecin après avoir amorcé l'auto-traitement.
5. Il faut leur conseiller de continuer la chimio-prophylaxie en cas de paludisme soupçonné ou confirmé.

e) Hôtes spéciaux (voir la section 4)

1. Il faut porter une attention particulière aux femmes enceintes, aux jeunes enfants et aux personnes atteintes d'autres maladies, étant donné les effets potentiels du paludisme et la contre-indication de certains médicaments pour certaines personnes (par exemple, la doxycycline pour la femme enceinte et les jeunes enfants).

(Adaptation de *Voyages internationaux et santé*, *Organisation mondiale de la Santé*, Genève, 1999).

ANNEXE V

Questions fréquentes au sujet du paludisme

Document préparé par le Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages, 2003

1. **Le paludisme est-il une maladie grave chez les gens en santé?**

   Le paludisme est une importante cause de mortalité dans le monde et c'est la principale maladie infectieuse mortelle à laquelle les voyageurs canadiens sont exposés lorsqu'ils voyagent dans certaines régions. Au cours des dernières années, on a observé chez les voyageurs canadiens une nette augmentation des cas de paludisme, qui ont entraîné plusieurs décès.

2. **Tous les voyageurs qui se rendent dans des pays en développement doivent-ils suivre une prophylaxie contre le paludisme?**

   Dans beaucoup de pays en développement, le risque de paludisme est soit nul, soit tellement faible qu'une prophylaxie n'est pas nécessaire. Par ailleurs, même s'ils se rendent dans des pays où il existe un risque connu de paludisme, certains voyageurs n'ont pas besoin de prophylaxie antipaludéenne, parce que la maladie ne se transmet que dans des régions précises du pays (habituellement des régions rurales) et, dans certains cas, elle est saisonnière. Par exemple, la plupart des gens qui ne voyagent que dans des centres urbains ou qui restent dans des centres de villégiature en Amérique centrale, en Amérique du Sud ou en Asie du Sud-Est n'ont pas besoin de suivre un traitement prophylactique. Cependant, **TOUS** les voyageurs (adultes et enfants) qui se rendent dans des régions où il existe un risque, même faible, de paludisme doivent recourir à des mesures de protection individuelle, comme l'utilisation d'insectifuges et de moustiquaires de lit imprégnées d'insecticide, pour éviter les piqûres de moustiques.

3. **Doit-on administrer une prophylaxie antipaludéenne aux femmes enceintes, aux bébés et aux enfants?**

   Les femmes enceintes, les bébés et les jeunes enfants sont tout particulièrement exposés au risque de contracter le paludisme grave; s'ils doivent se rendre dans des régions à risque élevé, ils doivent suivre une prophylaxie antipaludéenne. Il existe plusieurs traitements prophylactiques efficaces qui sont sans danger pour ces catégories de personnes. Il faut cependant rappeler que le médicament pris par une femme qui allaite ne protège pas son nourrisson.

4. **La plupart des gens qui suivent une prophylaxie contre le paludisme éprouvent-ils des effets indésirables graves?**

   Pour les voyageurs qui se rendent dans des régions fortement impaludées, le risque de contracter le paludisme et d'en mourir est sensiblement plus grand que le risque d'éprouver des effets secondaires graves à cause des médicaments utilisés pour la prophylaxie. La grande majorité des personnes qui suivent une prophylaxie contre le paludisme (de 95 % à 99 %) n'éprouvent pas d'effets secondaires, ou seulement des effets bénins et passagers. D'après la plupart des études, seulement de 1 % à 4 % des gens doivent changer de médicament en raison des effets secondaires. Du reste, ces effets sont presque toujours réversibles, alors que les décès causés par le paludisme ne le sont pas. En définitive, le choix du médicament à utiliser doit se fonder sur une évaluation individuelle du risque faite par un spécialiste de la médecine des voyages, tenant compte de facteurs comme

l'efficacité des médicaments, la disposition du voyageur à accepter d'éventuels effets indésirables, la commodité du schéma posologique (prise quotidienne ou hebdomadaire), le coût des médicaments et les contre-indications possibles.

5. **Existe-t-il des antipaludéens particulièrement sûrs ou efficaces?**

   Pour les régions à risque élevé où le paludisme est résistant à la chloroquine, il existe trois médicaments homologués au Canada qui ont une efficacité équivalente : l'association atovaquone-proguanil (Malarone®), la doxycycline (Vibratabs®) et la méfloquine (Lariam®). Chacun d'eux présente des avantages et des inconvénients. Les voyageurs doivent se méfier des médicaments qu'on leur offrira dans d'autres pays, car ceux-ci pourraient être inefficaces ou toxiques; c'est le cas de la chloroquine, du proguanil (Paludrine®), de l'amodiaquine, de la pyriméthamine (Daraprim®), de la pyriméthamine associée à la sulfadoxine (Fansidar®), et de la pyriméthamine associée à la dapsone (Maloprim®). Avant de quitter le Canada, les voyageurs devraient consulter un professionnel de la santé ayant de bonnes connaissances en médecine des voyages qui saura leur donner des conseils judicieux au sujet de la prophylaxie antipaludéenne, en fonction de l'itinéraire prévu.

6. **Si je suis une prophylaxie et que je contracte le paludisme, sera-t-il plus résistant au traitement?**

   La prise d'antipaludéens à titre prophylactique ne favorise pas le développement de parasites pharmacorésistants. Bien au contraire, une bonne prophylaxie réduit plutôt la résistance en atténuant le fardeau de la maladie.

7. **Y a-t-il des limites à la période pendant laquelle on peut suivre une prophylaxie sans danger?**

   Il n'y a pas de limite absolue quant à la durée du traitement prophylactique contre le paludisme, peu importe le médicament que l'on prend. Les effets indésirables marqués que les antipaludéens peuvent causer chez certaines personnes relativement peu nombreuses apparaissent généralement pendant les premières semaines du traitement. S'ils sont graves, on devrait opter pour un autre médicament servant à prévenir le paludisme. Dans bon nombre de cas, les effets indésirables bénins s'atténuent avec le temps. Si le voyageur consulte à l'avance un professionnel de la santé ayant des connaissances en médecine des voyages, il aura peut-être le temps de faire l'essai d'un médicament avant son départ, et donc de savoir s'il le tolère.

8. **Est-il vrai que certains cas de paludisme ne peuvent être traités?**

   Dans presque tous les cas, le paludisme peut être complètement guéri s'il est diagnostiqué rapidement et traité correctement. Cependant, tout retard, même léger, dans le diagnostic peut rendre le traitement plus difficile et compromettre ses chances de succès.

9. **Une fois qu'on a contracté le paludisme, est-on infecté pour la vie?**

   Non. Un traitement et un suivi appropriés peuvent assurer une guérison complète.

10. **Est-il vrai que les personnes qui sont nées et ont grandi dans un pays impaludé sont immunisées à vie?**

    Avec le temps, les personnes nées dans les pays où le paludisme est endémique finissent par mourir de cette maladie ou deviennent partiellement immunisées contre ses manifestations les plus graves. Cette immunité est toutefois de courte durée et disparaît une fois que le sujet a quitté la région impaludée. Bien qu'il soit important de se protéger contre les piqûres de moustiques (par des vêtements appropriés, des moustiquaires de fenêtre et de lit, des insectifuges), il faut absolument prendre des antipaludéens à des fins prophylactiques pour s'assurer une protection optimale dans la plupart des régions. Toute personne qui a voyagé dans une région impaludée et chez qui une fièvre apparaît par la suite doit de toute urgence consulter un médecin (même si la fièvre apparaît des mois après le retour au Canada) et demander que l'on effectue des frottis sanguins pour écarter la possibilité de paludisme.

Pour plus d'information sur la médecine des voyages et pour les coordonnées des spécialistes de la médecine des voyages dans votre région, consultez le site Internet du Programme de médecine des voyages de Santé Canada : www.Travelhealth.gc.ca

ANNEXE VI

Personnes-ressources du Réseau canadien sur le paludisme

La quinine, administrée par voie parentérale, est le médicament de choix pour le traitement du paludisme grave et compliqué au Canada. Dans le but de faciliter l'obtention de quinine pour administration parentérale, on a mis sur pied le Réseau canadien sur le paludisme (ancien nom : Centres d'excellence pour la lutte antipaludéenne), de concert avec le Programme de médecine des voyages de Santé Canada, pour constituer des stocks de ce médicament à différents endroits du Canada et favoriser le traitement des cas de paludisme grave ou compliqué. Chacun des centres du Réseau a pour principal objectif de fournir, par l'entremise de pharmacies et 24 heures par jour, ce médicament qui peut sauver des vies. En outre, le médecin désigné pour chaque centre peut donner, sur demande, des conseils sur le traitement de cas de paludisme. Ces centres recueillent également des données de surveillance sur tous les patients traités par l'administration parentérale de quinine. Ces données (recueillies au moment du diagnostic et le 28e jour) sont indispensables aux efforts que nous déployons pour améliorer la prévention, le diagnostic et le traitement du paludisme au Canada. Les centres hospitaliers ci-dessous, qui sont situés dans diverses régions du Canada, sont les centres désignés du Réseau canadien sur le paludisme. Chaque centre a une réserve de quinine pour administration parentérale, destinée au traitement des cas graves de paludisme, et peut conseiller les médecins sur le traitement des infections palustres.

Pour obtenir de la quinine pour usage parentéral, veuillez communiquer avec la pharmacie de votre région. Le médecin désigné pour chacun des centres pourra répondre à vos questions au sujet du traitement du paludisme. En dehors des heures normales, veuillez communiquer avec le spécialiste des maladies infectieuses en disponibilité au centre approprié.

Coordonnatrice du programme

Nom :	**Dre Anne E. McCarthy**	**Dawna Garber**, inf.
Adresse :	Directrice de la clinique de médecine tropicale et de santé internationale Division des maladies infectieuses Hôpital d'Ottawa (campus général) 501, ch. Smyth Ottawa, ON K1H 8L6	Coordinatrice en recherches Hôpital d'Ottawa (campus général) 501, chemin Smyth Ottawa, ON K1H 8L6
Téléphone :	(613) 737-8184	(613) 737-8899 (x 72723)
Télécopieur :	(613) 737-8164	(613) 737-8580
Courriel :	amccarthy@ottawahospital.on.ca	dgarber@ottawahospital.on.ca

Centres du RCP, par province

Colombie-Britannique

Nom :	**D^r William Bowie**	**D^r Tim Lau**, Pharmacien
Adresse :	GF Stong Research Laboratory Vancouver General Hospital 452D-2733 Heather Street Vancouver, BC V5Z 3J5	CSU Pharmaceutical Services Vancouver Hospital and Health Sciences Centre 855 W 12th Ave. Vancouver, BC V5Z 1M9
Téléphone :	(604) 875-4147 or (604) 875-4111 (Spécialiste en MI en disponibilité)	(604) 875-4111, local 63361
Télécopieur :	(604) 875-4013	(604) 875-5267
Courriel :	bowie@interchange.ubc.ca	ttlau@interchange.ubc.ca

Alberta

Nom :	**D^r Stan Houston**	**Amy Lau**, Pharmacienne
Adresse :	2E4.11 WC Mackenzie Health Sciences Ctr University of Alberta Edmonton, AB T6G 2B7	University of Alberta Hospital Pharmacy WMC OG1, 8440-112 Street Edmonton, Alberta T6G 2B7
Téléphone :	(780) 407-7501	(780) 407-7707
Télécopieur :	(780) 407-7137	(780) 407-7690
Courriel :	shouston@ualberta.ca	Alau@cha.ab.ca

Nom :	**D^re Susan M. Kuhn**	**D^re Dominique Van Schijndel**, Pharmacienne
Adresse :	Odyssey Travel and Tropical Medicine Clinic Suite 208-2004-14th St. NW Calgary, Alberta T2M 3N3	Alberta Children's Hospital Pharmacy 1820 Richmond Road, SW Calgary, Alberta T2T 5C7
Téléphone :	(403) 210-4770	(403) 229-7204
Télécopieur :	(403) 210-4775	
Courriel :	Skuhn@MyTravelClinic.com	Dominique.vanschijndel@calgaryhealthregion.ca

Saskatchewan

Nom :	**D^re Karen McClean**	**Janet Harding**, Pharmacienne
Adresse :	Division of Infectious Diseases Royal University Hospital 103 Hospital Drive Saskatoon, Saskatchewan S7N 0W8	Royal University Hospital Pharmacy 103 Hospital Drive Saskatoon, Saskatchewan S7N 0W8
Téléphone :	(306) 655-1000	(306) 655-2264 ou (306) 655-1000 (radiomessagerie de l'hôpital)
Télécopieur :	(306) 975-0383	
Courriel :	karen.mcclean@usask.ca	hardingj@sdh.sk.ca

Centres du RCP, par province

Manitoba

Nom :	**D^r^ Pierre Plourde**	**Anita Richard**, Pharmacienne
Adresse :	Winnipeg Regional Health Authority 1800-155 Carlton Street Winnipeg, Manitoba R3C 4Y1	St-Boniface Gen. Hosp. Pharmacy 409 Avenue Taché Winnipeg, Manitoba R2H 2A6
Téléphone :	(204) 926-7079 ou (204) 237-2053 (ID Physician on-call)	(204) 237-2161
Télécopieur :	(204) 926-8008	
Courriel	pplourde@wrha.mb.ca	Arichard@sbgh.mb.ca

Ontario

Nom :	**D^r^ Kevin C. Kain**	**Deo Bahadur**, Pharmacien
Adresse :	The Toronto General Hospital 200 Elizabeth St. ENG-224 Toronto, Ontario M5G 2C4	The Toronto General Hospital Pharmacy Department 200 Elizabeth St. ENG-260-D Toronto, Ontario M5G 2C4
Téléphone :	(416) 340-3535	(416) 340-4800 poste 6587
Télécopieur :	(416) 595-5826	(416) 340-3685
Courriel :	Kevin.Kain@uhn.on.ca	deo.bahadur@uhn.on.ca
Nom :	**D^re^ Anne E. McCarthy**	**Kim Lamont**, R.Ph. Tech.
Adresse :	Division des maladies infectieuses Hôpital d'Ottawa (Campus général) 501, rue Smyth, Ottawa, ON K1H 8L6	Hopital d'Ottawa (Campus général) Département de pharmacie 501, rue Smyth, Ottawa, ON K1H 8L6
Téléphone :	(613)737-8184	(613) 737-2585
Télécopieur :	(613) 737-8164	(613) 737-8891
Courriel :	amccarthy@ottawahospital.on.ca	klamont@ottawahospital.on.ca
Nom :	**D^r^ Shariq Haider**	**Gita Sobhi**, Pharmacienne
Adresse :	Division of Infectious Diseases McMaster University Medical Centre 1200 Main Street West Hamilton, Ontario L8S 4J9	McMaster University Pharmacy 1200 Main Street Hamilton Ontario L8S 4J9
Téléphone :	(905) 521-2100 ext 73991 (after hours 905 521-5030)	(905) 521-2100 poste 73447
Télécopieur :	(905) 521-5099	
Courriel :	haider@mcmaster.ca	sobhi@hhsc.ca

Centres du RCP, par province

Québec

Nom :	**D^re^ Louise Côté**	**Luc Bergeron**, Pharmacien
Adresse :	Microbiologie et maladies infectieuses Centre hospitalier universitaire du Québec Pavillon CHUL 2705, boul. Laurier, PL S-413 Sainte-Foy (Québec) G1V 4G2	Département de pharmacie Centre hospitalier universitaire du Québec Pavillon CHUL 2705, boul. Laurier, PL S-210 Sainte-Foy, Québec G1V 4G2
Téléphone :	(418) 656-4141 poste 7882	(418) 656-4141 poste 7916
Télécopieur :	(418) 654-2147	
Courriel :	micro.pchul@chuq.ulaval.ca	luc.bergeron@chuq.qc.ca
Nom :	**D^r^ Brian Ward**	**Denise Kalyvas**, pharmacienne
Adresse :	Hôpital général de Montréal 1650, avenue Cedar Pièce D7-153 Montréal (Québec) H3G 1A4	Pharmacie de l'Hôpital général de Montréal 1650, avenue Cedar, Pièce C1-200 Montréal, Québec H3G 1A4
Téléphone :	(514) 921-6953 ou (514) 934-8075 (radiomessagerie de l'hôpital)	(514) 937-6011 poste 4933
Télécopieur :	(514) 934-8347	
Courriel :	cybj@musica.mcgill.ca	Denise.kalyvas@muhc.mcgill.ca

Nouvelle-Écosse

Nom :	**D^r^ David Haldane**	**Andrea Murphy**, Pharmacienne
Adresse :	Microbiology Laboratory Mackenzie Building VG Site, QE II HSC 5788 University Avenue Halifax, Nova Scotia B1H 1V8	Pharmacy Department VG Site, QE II HSC 1278 Tower Road Halifax, Nova Scotia B3H 2Y9
Téléphone :	(902) 473-6624	(902) 473-6829
Télécopieur :	(902) 473-4432	
Courriel :	David.Haldane@cdha.nshealth.ca	andrea.murphy@cdha.nshealth.ca

Terre-Neuve-et-Labrador

Nom :	**D^r^ Chau Nguyen**	**Frank Pinsent**, Pharmacien
Adresse :	Division of Infectious Diseases General Hospital The Health Care Corporation 300 Prince Philip Drive St. John's, Newfoundland A1B 3V6	Department of Pharmacy Health Science Centre 300 Prince Philip Drive St. John's, Newfoundland A1B 3V6
Téléphone :	(709) 777-8437	(709) 777-6455
Télécopieur :	(709) 777-7655	(709) 777-8120
Courriel :	eskinner@mun.ca	hcc.pinf@hccsj.nf.c